

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Florian Benedikt Cornely
aus Frechen

promoviert am 25. September 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

Druckjahr 2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink
1. Gutachter: Professor Dr. med. T. Streichert
2. Gutachterin: Privatdozentin Dr. med. N. Jazmati

Erklärung der Dissertation

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau PD Dr. med. Sibylle C. Mellinghoff
Herr Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen. Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die für die Studie „Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins“ erforderlichen Daten habe ich selbstständig aus analogen und digitalen Patientenakten der Uniklinik Köln gesammelt und im ECMM *Candida* Register *CandReg* dokumentiert. Die nachfolgende statistische Datenanalyse erfolgte nach Anleitung der Koautoren selbstständig durch mich über die Software SSPS. Die Erstellung des Manuskriptes erfolgte durch mich unter Beratung von Frau PD Dr. med. Sibylle C. Mellinghoff sowie Herrn Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely.

Die Datenerhebung sowie die Anfertigung des Manuskriptes der Studie „Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship“ erfolgten gemeinschaftlich mit anderen Medizinstudenten an der Uniklinik Köln unter Anleitung von Frau PD Dr. med. Sibylle C. Mellinghoff sowie Herrn Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely zur Erlernung des wissenschaftlichen Arbeitens.

Die Dissertationsschrift wurde selbstständig von mir unter Beratung von Frau PD Dr. med. Sibylle C. Mellinghoff sowie Herrn Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely verfasst.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 26.09.2024

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Doktorvater und Onkel, Herrn Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely, für die Themenstellung, die stets zuverlässige und zielführende Betreuung, die Geduld sowie die vielen bestärkenden und für die Fertigstellung der Doktorarbeit unerlässlichen Gespräche bedanken. Weiterhin möchte ich mich für die Möglichkeit der Posterpräsentation beim MSGERC 2018 Biennial Meeting in Montana und die damit verbundenen wertvollen Begegnungen und unvergesslichen Erfahrungen bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Sibylle Mellinghoff für die jederzeit verlässliche und enge Betreuung sowie die wertvolle Unterstützung, die wesentlich zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Außerdem möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Dr. rer. medic. Sebastian Wingen-Heimann für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes in der Uniklinik Köln sowie die vielen zielführenden und sachdienlichen Ratschläge bedanken.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Dr. Jon Salmanton-García für die sehr hilfreiche Anleitung bei der statistischen Datenauswertung bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Philipp Köhler für die Bereitstellung der Plattform *CandiReg* bedanken, die die strukturierte Dokumentation der gesammelten Daten ermöglichte.

Ebenso möchte ich mich bei Susanna Proske sowie Sandra Fuhrmann für die unermüdliche Hilfe bei der Beschaffung analoger und digitaler Patientenakten bedanken.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. med. Ellen Piepenbrock für die fachkundige und sehr hilfreiche Beantwortung von Fragen aus dem Bereich der Mikrobiologie bedanken.

Nicht zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, Frau Martina Cornely und Herrn Dr. med. Dominik Cornely, für ihre Unterstützung und ihren fortwährenden Zu- spruch, der wesentlich zum Abschluss dieser Arbeit beigetragen hat.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 ZUSAMMENFASSUNG	6
2 EINLEITUNG	8
2.1 Candida	9
2.1.1 Epidemiologie	9
2.2 Candidämie	11
2.2.1 Epidemiologie	11
2.2.2 Ätiologie und Pathogenese	13
2.2.3 Therapie	14
2.2.3.1 Antimykotika	14
2.2.3.2 Leitliniengerechte Therapie der Candidämie	16
2.2.3.3 Letalität und Therapie im zeitlichen Verlauf	17
2.2.4 Resistenzentwicklungen	18
2.3 EQUAL Candida Score	21
2.4 Fragestellungen	22
3 PUBLIKATIONEN	23
3.1 Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins	23
3.2 Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship	47
4 DISKUSSION	67
5 LITERATURVERZEICHNIS	79
6 ANHANG	97
6.1 Abbildungsverzeichnis	97
6.1.1 Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins	97
6.1.2 Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship	99
6.2 Tabellenverzeichnis	102
6.2.1 Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins	102
6.2.2 Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship	108
7 VORABVERÖFFENTLICHUNG VON ERGEBNISSEN	111

Abkürzungsverzeichnis

C	<i>Candida</i>
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECMM	European Confederation of Medical Mycology
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
IDSA	Infectious Diseases Society of America
MDR	Multidrug resistance/Multiresistenz
MIC	Minimale Hemmkonzentration
PCCL	Patient Clinical Complexity Level
UIHC	University of Iowa Hospitals & Clinics

1 Zusammenfassung

Die Candidämie, die Blutstrominfektion durch den Hefepilz *Candida*, zählt zu den häufigsten nosokomialen Blutstrominfektionen, betrifft neben immunsupprimierten bzw. hämato-onkologischen Patienten vor allem komplexe erkrankte Patienten auf der Intensivstation und korreliert mit hoher Letalität. Die „University of Iowa Hospitals & Clinics“ (UIHC) führte in den Jahren 1988 und 2003 retrospektive Fall-Kontroll-Studien mit ähnlichem Studiendesign durch und schätzte die zuschreibbare Letalität der nosokomialen Candidämie auf jeweils 38% und 49%. Die zu dieser Zeit leitliniengerecht eingesetzten Antimykotika waren Amphotericin B und Fluconazol.

Die Therapie der nosokomialen Candidämie ist zunehmend verkompliziert durch epidemiologische Verschiebungen sowie Resistenzentwicklungen der *Candida* species. Unter anderem aufgrund des breiten Wirkspektrums werden aktuell die Echinocandine zur Initialtherapie der Candidämie empfohlen.

Neben der adäquaten antimykotischen Therapie ist die Einhaltung der in den internationalen Leitlinien empfohlenen weiteren therapeutischen und begleitenden diagnostischen Maßnahmen entscheidend für den Erfolg der Therapie der Candidämie. Allerdings ist die Leitlinienadhärenz im klinischen Alltag häufig gering, möglicherweise aufgrund des mitunter hohen Umfangs sowie der Komplexität und schwierigen Umsetzbarkeit von Leitlinien. Der „EQUAL Candida Score“ fasst die in den internationalen Leitlinien formulierten entscheidenden Maßnahmen in der Behandlung der Candidämie zusammen und dient als nachvollziehbare Anleitung des evidenzbasierten diagnostischen und therapeutischen Managements der Candidämie. Über ein Punktesystem ermöglicht er außerdem die Quantifizierung der Leitlinienadhärenz.

Die Kernelemente dieser kumulativen Doktorarbeit waren die zuschreibbare Letalität der nosokomialen Candidämie nach Einführung der Echinocandine sowie die Leitlinienadhärenz in der Diagnostik und Therapie der Candidämie gemessen am „EQUAL Candida Score“. Zusätzlich ermittelten wir demographische Merkmale sowie zur Candidämie prädisponierende Begleiterkrankungen der Patientenkollektive, Inzidenz- und Resistenzraten sowie die Häufigkeitsverteilung der einzelnen *Candida* species.

In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 100 eingeschlossenen Fallpatienten der Uniklinik Köln ermittelten wir die zuschreibbare Letalität der nosokomialen Candidämie nach Einführung der Echinocandine. Fallpatienten waren definiert durch eine *Candida*-positive Blutkultur ≥ 48 h nach Krankenhausaufnahme. Jedem Fallpatienten wurde ein Kontrollpatient zugeordnet, welcher keine Candidämie, aber ein ähnliches Risikoprofil sowie vergleichbare Begleiterkrankungen aufwies. Wir orientierten uns in unserem Studiendesign an den oben genannten früheren Studien der „University of Iowa Hospitals & Clinics“, in welchen leitliniengerecht Amphotericin B und Fluconazol eingesetzt wurden und ermöglichen so einen adäquaten Vergleich der Echinocandine mit Amphotericin B und Fluconazol in der Therapie der Candidämie.

Durch Anwendung des „EQUAL Candida Score“ bei jedem Fallpatienten ermittelten bzw. quantifizierten wir die Leitlinienadhärenz in der Therapie der Candidämie an der Uniklinik Köln und untersuchten die prognostische Relevanz einer hohen Punktzahl im „EQUAL Candida Score“ bezogen auf das Überleben der Patienten mit Candidämie. Zur Evaluierung möglicher krankenhausbezogener Unterschiede der Leitlinienadhärenz erhoben wir in einer zweiten retrospektiven multizentrischen Studie die Daten von Patienten mit nosokomialer Candidämie ($n=55$) an Krankenhäusern in Köln mit niedrigerer Versorgungsstufe.

In der Uniklinik Köln wurde in 96% der Fälle ein Echinocandin zur Therapie der Candidämie eingesetzt und die zuschreibbare Letalität der Candidämie war 26% und damit niedriger als in den Studien der „University of Iowa Hospitals & Clinics“ aus den Jahren 1988 und 2003 (38% und 49%). Der Grund für das bessere Überleben in unserer Studie an der Uniklinik Köln könnte die Überlegenheit der Echinocandine gegenüber Fluconazol und Amphotericin B in der Therapie der nosokomialen Candidämie sein. Unsere Daten stehen dabei im Einklang mit Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien.

Die durchschnittlich erreichte Punktzahl im „*EQUAL Candida Score*“ bzw. die Leitlinienadhärenz war in der Uniklinik Köln höher als in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe (17 vs. 9,9 Punkte der maximal erreichbaren 22 Punkte). Dies lässt sich vermutlich durch die Implementierung eines infektiologischen Konsildienstes im Rahmen der Therapie der Candidämie in der Uniklinik Köln begründen.

In beiden Studien war die Punktzahl im „*EQUAL Candida Score*“ höher bei überlebenden als bei nicht überlebenden Patienten (17 vs. 16 Punkte der maximal erreichbaren 22 Punkte an der Uniklinik Köln sowie 10,1 vs. 9,2 Punkte der maximal erreichbaren 22 Punkte in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe). Diese Daten decken sich mit Ergebnissen anderer retrospektiver Studien und könnten den therapeutischen Nutzen des „*EQUAL Candida Score*“ untermauern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studie eine Überlegenheit der Echinocandine gegenüber Amphotericin B und Fluconazol in der Therapie der nosokomialen Candidämie belegen könnte. Die zuschreibbare Letalität der nosokomialen Candidämie ist allerdings weiterhin hoch und die Therapie durch die Selektion therapieresistenter *Candida* species verkompliziert, insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Zahl antimykotischer Substanzklassen. Weitere große prospektive Studien sind notwendig zur Validierung vielversprechender neuer Antimykotika mit breitem Wirkpektrum einschließlich Fluconazol- und Echinocandin-resistenter *Candida*-Isolate. Die Anwendung des „*EQUAL Candida Score*“ bzw. die frühe Implementierung eines infektiologischen Konsildienstes könnte zu einem besseren Überleben der Patienten mit nosokomialer Candidämie führen.

2 Einleitung

Candida bezeichnet eine Gattung der Hefepilze. Die bisher 150 entdeckten *Candida*-Arten kommen ubiquitär in der Natur vor¹. Von den apathogenen sind die fakultativ pathogenen *Candida*-Arten abzugrenzen, welche eine humanmedizinische Bedeutung besitzen¹. Fakultativ pathogene *Candida*-Arten finden sich als natürliche Kommensalen des Menschen in Stuhl (50%), Oropharynx (30%), Vagina (25%) und seltener auf der Haut^{2,3}. Opportunistische Infektionen mit *Candida* reichen von der oberflächlichen bzw. mukokutanen bis hin zur lebensbedrohlichen invasiven Candidiasis mit möglichem disseminiertem Organbefall und drohendem Multiorganversagen⁴.

Die Candidämie, die Blutstrominfektion durch *Candida*, ist die häufigste Form der invasiven Candidiasis und betrifft meist multimorbide sowie immunsupprimierte Patienten^{1 5}. Die iatrogen erworbene bzw. nosokomiale Candidämie zählt zu den häufigsten Blutstrominfektionen auf Intensivstationen und ist mit hoher Letalität verbunden⁶⁻⁹.

Die Therapie der Candidämie ist verkompliziert durch epidemiologische Verschiebungen sowie Resistenzentwicklungen der *Candida species*¹⁰⁻¹². Meilensteine waren in den letzten Jahrzehnten die Einführung neuer Antimykotika¹³⁻¹⁵. In den aktuellen Leitlinien wird die Gruppe der Echinocandine zur Initialtherapie der Candidämie empfohlen^{14,15}.

Der Erfolg eines Therapiekonzeptes, einschließlich des eingesetzten Medikaments, Therapiebeginns sowie begleitender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen, kann über Letalitätsraten als primärem Endpunkt abgeschätzt werden.

Die Kenntnis der Ätiologie der Candidämie sowie der lokalen Epidemiologie und Resistenzentwicklung der *Candida species* ist essenziell für die adäquate Therapie. Die Einhaltung von Leitlinien in verschiedenen Krankenhausabteilungen sollte regelmäßig beobachtet und optimiert werden.

Diese Arbeit umfasst zwei Studien mit dem Ziel die oben genannten Kernelemente nach Einführung der Echinocandine zur Therapie der Candidämie zu evaluieren.

Der Erfolg der Therapie einer Candidämie kann beeinflusst sein durch unterschiedliche Krankenhausabteilungen. Deshalb untersuchten wir in einer ersten Studie das Patientenkollektiv in der Uniklinik Köln und in einer zweiten Studie das in Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

2.1 Candida

2.1.1 Epidemiologie

Die am häufigsten isolierte *Candida* species ist *C. albicans*⁵. In den letzten Jahrzehnten zeigte sich jedoch eine Verschiebung der Häufigkeitsverteilung zu den sogenannten non-*albicans* species^{10,11}. Dabei sind vor allem *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* zu nennen¹⁶. In der im Jahr 2023 veröffentlichten paneuropäischen ECMM *Candida* III-Studie wurden zu 2,3% *C. dubliniensis* isoliert¹⁷.

Das „SENTRY Antifungal Surveillance Program“ (Pfaller et al.) erfasst jährlich die in einem globalen Kliniknetzwerk dokumentierten *Candida*-Inzidenzen in Nordamerika, Lateinamerika, Europa und der Region Asien/Pazifik. Zwischen 1997 und 2016 konnten konsekutiv 20.788 *Candida*-Isolate in 39 Ländern dokumentiert werden. Vorrangig handelte es sich dabei um *C. albicans* (46,9%), gefolgt von *C. glabrata* (18,7%), *C. parapsilosis* (15,9%), *C. tropicalis* (9,3%) und *C. krusei* (2,8%). Der Anteil von *C. albicans* fiel weltweit von >50% (57,4%) im Beobachtungszeitraum zwischen 1997 bis 2001 auf <50% (46,4%) im Beobachtungszeitraum zwischen 2015 und 2016. Steigende Inzidenzen zeigten sich zwischen 1997 und 2016 vor allem für *C. glabrata* (16% auf 19,6%) und *C. parapsilosis* (12,3% auf 14,4%). Die Häufigkeit von *C. krusei* (2,5% auf 2,8%) und *C. tropicalis* (9,1% auf 8,3%) blieb verglichen damit relativ konstant.

Die Verteilung der pathogenen *Candida* species unterscheidet sich weltweit^{18,19}. In Nordamerika wurden neben *C. albicans* zunehmend *C. glabrata* und *C. parapsilosis* species isoliert¹⁹⁻²¹. Die „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) untersuchten zwischen 2012 und 2016 in vier nordamerikanischen Staaten 3.492 Candidämien. Die hauptsächlich isolierten *Candida* species waren *C. albicans* (39%), *C. glabrata* (28%) und *C. parapsilosis* (15%)²². Eine ähnliche Entwicklung zeigte sich in Australien sowie Nord- und Zentral-Europa. In Australien ließ sich für *C. glabrata* zwischen 2004 und 2015 ein Zuwachs von 15,4% auf 27% verzeichnen. *C. parapsilosis* war im Beobachtungszeitraum zwischen 2014 und 2015 in Australien die am zweithäufigsten isolierte non-*albicans* species²³.

In Nord- und Zentraleuropa ermittelten landesweite Beobachtungsstudien einen Anteil von *C. glabrata* von 26 - 27% der isolierten *Candida* species^{18,24,25}. In der ECMM *Candida* III-Studie ließen sich zwischen 2018 und 2022 22,3% der Isolate *C. glabrata* und 15% *C. parapsilosis* zuordnen. Letztere fanden sich vor allem in Südeuropa und dabei insbesondere in der Türkei und in Italien (24 - 26%)¹⁷. In Südamerika und Afrika wurde ebenso wie in Südeuropa *C. parapsilosis* als zweithäufigste Spezies nach *C. albicans* isoliert^{10,26-28}. In Asien zeigte sich in multizentrischen Studien eine zunehmende Inzidenz von *C. tropicalis*²⁹⁻³².

Neben den genannten *Candida* species wurde in Japan 2009 erstmalig *C. auris* isoliert³³. In einer Metaanalyse konnte zwischen 2009 und 2019 in 33 Ländern auf sechs Kontinenten bei insgesamt 4.733 Patienten *C. auris* ermittelt werden, vorrangig in Großbritannien, Indien, Kolumbien, Pakistan, Spanien, Südafrika, Südkorea und den USA³⁴. Die „European Centre for Disease Prevention and Control“ (ECDC) konnten zwischen 2013 und 2021 in 15 europäischen Ländern 1.812 *C. auris*-Isolate ermitteln, davon 27 in Deutschland. Zwischen 2019 und 2021 zeigte sich in Europa ein deutlicher Anstieg von 152 auf 655 detektierte *C. auris*-Isolate³⁵. Mittels Genomsequenzierung konnten weltweit voneinander unabhängige Subtypen identifiziert und abhängig von ihrer geographischen Lage in fünf Gruppen klassifiziert werden, Clade 1 (Südasien), Clade 2 (Ostasien), Clade 3 (Südafrika), Clade 4 (Lateinamerika) Clade 5 (Iran)^{34,36,37}.

C. auris kann beständig auf unbelebten Oberflächen haften und sich dadurch nosokomial ausbreiten³⁸. Unter anderem wurde *C. auris* auf Fieberthermometern nachgewiesen^{38,39}. In der Vergangenheit kam es trotz verstärkter Hygienemaßnahmen zu multiplen nosokomialen Ausbrüchen auf Intensivstationen⁴⁰. Auf einer deutschen Intensivstation konnte erstmalig im Jahr 2022 ein nosokomialer Ausbruch nachgewiesen werden, mutmaßlich über ein Laryngoskop⁴¹. In einer indischen prospektiven multizentrischen Studie war *C. auris* ursächlich für 5,2% der Candidämien auf 19 von 27 Intensivstationen⁴².

In vielfältigen Studien zeigten sich Korrelationen von non-*albicans* species mit hohem Patientenalter (*C. glabrata*), bestimmten Antibiotika, vor allem Piperacillin/Tazobactam sowie Vancomycin (*C. glabrata*, *C. krusei*), zentralvenösen Venenkathetern (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*), parenteraler Ernährung (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*), hämatologischen Neoplasien (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*)^{10,43,44}, Neutropenie (*C. tropicalis* und *C. krusei*)^{44,45} und vorheriger Exposition gegenüber Azol-Antimykotika (*C. krusei*, *C. glabrata*)⁴⁵.

2.2 Candidämie

2.2.1 Epidemiologie

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2019 untersuchte die Inzidenz der Candidämie in Europa zwischen 1990 und 2019. Die ermittelte Inzidenz bezogen auf die Gesamtbevölkerung betrug zwischen 2011 und 2019 durchschnittlich 3,2 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die durchschnittliche Jahresinzidenz in Südeuropa war am höchsten (5,3/100.000), gefolgt von Nordeuropa (3,8/100.000) und Westeuropa (2,5/100.000)¹¹.

Auch in den USA wurden regional unterschiedliche Inzidenzen beschrieben. In Georgia, Maryland, Oregon und Tennessee wichen die Fallzahlen zwischen 2012 und 2016 stark voneinander ab und rangierten zwischen 4,0 (Oregon) und 14,1 (Maryland) pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Die durchschnittliche Inzidenz war 8,7 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und damit deutlich höher als in Europa²².

Neben diesen geographischen Unterschieden zeigten sich in den letzten Jahrzehnten weltweit übereinstimmende epidemiologische Entwicklungen der Inzidenzen. So ließ sich ab der Jahrtausendwende weltweit ein starker Anstieg der Candidämien verzeichnen^{11,23,46-48}.

In Europa zeigte sich in den Beobachtungszeiträumen zwischen 1990 - 2000 und 2001 - 2010 eine Zunahme von 2,2 auf 4,7 Candidämien pro 100.000 Einwohner pro Jahr¹¹. In den USA wurden zwischen 2000 und 2005 50% mehr Krankenhausaufenthalte mit Candidämie beschrieben⁴⁸. In Atlanta und Baltimore lag die Jahresinzidenz zwischen 2008 und 2011 bei durchschnittlich 13,3 und 26,2 Candidämien pro 100.000 Einwohner und war damit im Vergleich zu den vorherigen Jahrzehnten vor allem in Atlanta deutlich gestiegen (9,1 in Atlanta zwischen 1991 und 1992; 24,2 in Baltimore zwischen 1998 und 2000)⁴⁷. Die durchschnittliche Jahresinzidenz in Australien war zwischen 2004 und 2015 verhältnismäßig gering, aber ebenfalls ansteigend (1,8 auf 2,4 pro 100.000 Einwohner)^{23,49}.

Die angeführten Gründe für diesen weltweiten Anstieg der Fallzahlen sind im Rahmen des demographischen Wandels ältere Patientenkollektive mit komplexen, zur Candidämie prädisponierenden Begleiterkrankungen^{50,51}, der vermehrte Einsatz von Immunsuppressiva und hämatopoetischen Stammzelltransplantationen, sowie das verbesserte Überleben von Frühgeborenen sowie intensivpflichtigen Patienten im Rahmen fortschrittlicher Medizin, das mit einer Zunahme an Risikofaktoren verbunden ist, wie Breitbandantibiotika, mechanische Beatmung, zentralvenöse Venenkatheter oder parenterale Ernährung^{11,19,46,52}.

Im letzten Jahrzehnt zeigte sich wiederum sowohl in Europa als auch in den USA ein Abfall der Inzidenzen^{11,21,22}. In Atlanta und Baltimore lagen die Jahresinzidenzen 2013 bei 9,5 und 14,4 pro 100.000 Einwohner und waren damit verglichen zu 2008 um jeweils 33% und 54% gefallen²¹. Im Jahr 2017 betrug die Jahresinzidenz in neun nordamerikanischen Staaten durchschnittlich 7 pro 100.000 Einwohner⁵³.

Die angeführten Gründe für diesen Abfall der Fallzahlen sind einerseits die antimykotische Prophylaxe bei Hochrisikopatienten und andererseits das Erkennen und Reduzieren von Risikofaktoren, durch z.B. die Pflege zentralvenöser Katheter und das *Antimicrobial Stewardship*^{14,15,22,54,55}.

Die Candidämie zählt zu den häufigsten nosokomialen Blutstrominfektionen in den USA^{28,56-58}. Unter Berücksichtigung aller Blutstrominfektionen war *Candida* zwischen 1997 und 2016 allerdings anderen Erregern unterzuordnen⁵⁹. Ursächlich ist der enge Zusammenhang der Candidämie mit multimorbidien Patienten bzw. komplexer krankenhausbezogener Therapie⁵⁶. In einer nordamerikanischen Studie aus dem Jahr 2018 war *Candida* der zweithäufigste Erreger in insgesamt 12.299 untersuchten iatrogen erworbenen Blutstrominfektionen⁵⁸. In europäischen Lehrkrankenhäusern bzw. Krankenhäusern mit höherer Versorgungsstufe wurden höhere Inzidenzen beschrieben als in Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe¹¹.

Besonders prädisponiert für eine Candidämie sind Patienten auf einer Intensivstation.

Die Jahresinzidenz auf europäischen Intensivstationen lag in zahlreichen Beobachtungsstudien zwischen 1990 und 2019 bei durchschnittlich 5,5 pro 1.000 Aufnahmen und war damit deutlich höher als auf Normalstationen (0,5 pro 1.000 Aufnahmen)¹¹. Im Jahr 2011 zeigte sich in einer retrospektiven Studie an 1.265 Intensivstationen aus 76 Ländern eine Jahresinzidenz

von 6,9 pro 1.000 Patienten⁹. In den USA waren in retrospektiven Beobachtungsstudien >50% der nachgewiesenen Candidämien mit einem Aufenthalt auf einer Intensivstation assoziiert^{22,47}. Zwischen 2006 und 2015 war *Candida* auf 937 deutschen Intensivstationen der vierhäufigste Erreger einer letal verlaufenden Blutstrominfektion⁶.

Die Inzidenz der Candidämie ist weiter abhängig vom Geschlecht sowie vom Patientenalter. Am häufigsten betroffen sind männliche Patienten sowie Ältere (>65 Jahre) und Kleinkinder (<1 Jahr), dabei vor allem Frühgeborene mit einem niedrigen Geburtsgewicht^{5,18,22,49,60}. Die Candidämie zählt zu den drei häufigsten Blutstrominfektionen in der Pädiatrie⁶¹. In England und Wales waren zwischen 2000 und 2009 Kinder <1 Jahr siebenmal häufiger von einer Candidämie betroffen als andere Altersgruppen⁶⁰. Unabhängig vom Alter zeigte sich in den USA auch eine Prädisposition schwarzer Patienten, die in Studien bis zu doppelt so häufig betroffen waren wie weiße Patienten^{22,47,53}.

2.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Infektionen mit *Candida* lassen sich in die oberflächliche mukokutane Candidiasis und die invasive bzw. systemische Candidiasis unterteilen³.

Die Candidämie, die Blutstrominfektion durch *Candida*, ist die häufigste Form der invasiven Candidiasis⁵. Die iatrogen erworbene nosokomiale Candidämie ist definiert durch eine positive Blutkultur mit einer *Candida* species innerhalb 48h nach Krankenhausaufnahme⁶².

Auf dem Boden einer vorbestehenden Kolonisation des Oropharynx und Gastrointestinaltrakts kann *Candida* über eine defekte Barrierefunktion in die Blutbahn eindringen (primäre Candidämie)⁶³. Die Ursachen sind heterogen und reichen von vorheriger Chemotherapie bis hin zur Anastomoseninsuffizienz nach Laparotomie^{64,65}. Neben dieser endogenen Genese ist auch ein exogener Infektionsweg möglich, beispielsweise über infizierte Insertionsstellen zentraler Venenkatheter^{1,5,66}.

Im Rahmen einer Candidämie kann *Candida* intravaskuläre Katheter besiedeln und einen Biofilm bilden. Dieser kann Ausgangspunkt einer persistierenden Infektion sein⁵.

Über hämatogene Streuung oder direkte Eintrittspforten im Rahmen einer Operation, eines Traumas oder einer aufsteigenden Harnwegsinfektion kann sich die invasive Candidiasis durch den Befall einzelner oder multipler Organe manifestieren^{5,67}. Die maximale Ausprägung findet sich in der akut disseminierten und septisch verlaufenden oder in der chronisch disseminierten Candidiasis mit der Entstehung von Mikroabszessen^{1,68}. Betroffen sind hauptsächlich Patienten mit einer onkologischen Grunderkrankung und protrahierter Neutropenie⁶⁹. Befallene Organe sind vor allem Leber, Milz, Nieren, Augenhintergrund, Endokard und Knochenmark³. Ein Organbefall ist ohne begleitende Candidämie möglich, allerdings besteht die Gefahr einer konsekutiven Kontamination des Blutes und damit der sekundären Candidämie⁵. Die invasive Candidiasis betrifft vorwiegend intensivpflichtige sowie immunsupprimierte Patienten. Besonders gefährdet sind onkologische Patienten und Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation⁵². Weitere prädisponierende Faktoren sind divers, z.B. mechanische Beatmung, parenterale Ernährung, Breitbandantibiotika, Neutropenie, abdominelle Operationen, einliegende zentralvenöse Katheter, Hämodialyse, Diabetes Mellitus, sowie die Kolonisierung mit *Candida* species in >2 Körperregionen^{28,70}.

2.2.3 Therapie

2.2.3.1 Antimykotika

Die derzeit zur Monotherapie der Candidämie existierenden Antimykotika umfassen die drei Substanzklassen Echinocandine, Azole und Polyene. Eine vierte Wirkstoffklasse, bestehend aus dem Pyrimidin-Analogon Flucytosin, ist nur im Rahmen einer Kombinationstherapie einsetzbar^{14,15}.

Die drei Vertreter der Echinocandine Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin sind aufgrund ihres breiten und fungiziden Wirkspektrums gegenüber *Candida species* sowie ihres verglichen mit anderen Antimykotika günstigen Neben- und Wechselwirkungsprofils der Goldstandard in der Initialtherapie der Candidämie^{14,15,56,66}.

Die Echinocandine hemmen nicht-kompetitiv das für die Zellwandsynthese notwendige Enzym β-(1,3)-D-Glukan-Synthase und führen damit zur Zellwandinstabilität und osmotischen Zellyse⁷¹⁻⁷³. Aufgrund ihrer hohen Molekülmasse sowie geringen oralen Bioverfügbarkeit müssen die Echinocandine intravenös verabreicht werden^{74,75}. Die Echinocandine sind hochwirksam gegen Biofilme, z.B. auf Kathetern⁷⁶. Allerdings können sie unzureichend die Blut-Hirn-Schranke passieren und somit nicht in das zentrale Nervensystem penetrieren⁷². Im Urogenitaltrakt sowie im Auge erreichen die Echinocandine nur geringe bzw. subtherapeutische Wirkstoffspiegel^{72,77}.

Ein Vorteil der Echinocandine sind die kaum vorhandenen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten¹⁴. Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählen Flush, Ausschlag, Pruritus, Bronchospasmus, Dyspnoe, Blutdruckabfall, Thrombophlebitis, Fieber und erhöhte Transaminasen⁷⁸. Die hochdosierte und langzeitige Micafungin-Exposition führte in Ratten zu der Entwicklung von Lebertumoren. Die klinische Relevanz für den Menschen ist unklar^{1,14}.

Der wichtigste Vertreter der Azole ist Fluconazol, welches vorrangig zur gezielten Deeskalationstherapie der Candidämie nach erfolgreicher Initialtherapie mit einem Echinocandin sowie zur empirischen Therapie klinisch stabiler Patienten eingesetzt wird^{1,14,15}. Aufgrund steigender Resistzenzen sowie in Studien nachgewiesener Unterlegenheit gegenüber den Echinocandinen wird Fluconazol nicht mehr zur Initialtherapie der Candidämie empfohlen⁷⁹.

Fluconazol wirkt fungistatisch über die Synthasehemmung des Ergosterols, einem essenziellen Bestandteil der fungalen Zytoplasmamembran⁷¹. Dabei hemmt Fluconazol das fungale Cytochrome-P450-Enzym Lanosterol-14-α-Demethylase (Erg11p) und damit die Umwandlung von Lanosterol in Ergosterol⁸⁰. Es wurden mehr als 140 Mutationen im Bereich der ERG11p-Gene beschrieben, welche mit Resistenzbildungen assoziiert sind⁸⁰.

Im Gegensatz zu den Echinocandinen besitzt Fluconazol eine hohe orale Bioverfügbarkeit und baut hohe Wirkspiegel im zentralen Nervensystem, Auge und Urogenitaltrakt auf⁵⁶.

Aufgrund seiner Wirkung auf die Cytochrome-P450-Enzyme besitzt Fluconazol viele Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten¹⁴. Fluconazol hat verglichen mit Amphotericin B ein geringeres Nebenwirkungsprofil⁸¹. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe⁸².

Die zur Therapie der Candidämie eingesetzten Polyene sind Amphotericin-B-Desoxycholat sowie das liposomale Amphotericin B^{14,15}. Amphotericin-B-Desoxycholat führt bei Erwachsenen in 50% der Fälle zu einer Nierenschädigung, weswegen es weitgehend durch die liposomale Darreichungsform abgelöst wurde. Dieses war in Studien deutlich weniger nephrotoxisch bei vergleichbarem Therapieerfolg^{14,83}. In der ESCMID-Leitlinie aus dem Jahr 2012 wird keine Indikation für die Gabe von Amphotericin-B-Desoxycholat mehr genannt¹⁴.

Amphotericin B, das lange Zeit das einzige verfügbare Antimykotikum war, besitzt weiterhin ein breites Wirkspektrum gegen *Candida species* und die liposomale Form ist in den Leitlinien als Alternative zu den Echinocandinen in der Therapie der Candidämie verankert^{14,15,84}.

Mittels Bindung an das Ergosterol der Pilzzelle verursacht Amphotericin B die Bildung von Poren in der fungalen Zellmembran mit konsekutivem und zur Lyse führendem Austritt intrazellulärer Komponenten^{75,85}. Dosisabhängig wirkt Amphotericin B fungistatisch oder fungizid⁷¹.

Amphotericin B besitzt eine niedrige orale Bioverfügbarkeit und muss zur Therapie der Candiämie intravenös verabreicht werden⁸⁶. Wie auch die Echinocandine ist das liposomale Amphotericin B wirksam gegen Biofilme auf Kathetern⁷⁶.

Neben der erwähnten Nephrotoxizität weisen beide Formen des Amphotericin B ein breites Nebenwirkungsprofil auf. Dazu zählen insbesondere infusionsbezogene Reaktionen (Anaphylaxie, Fieber, Schüttelfrost), Hepatotoxizität, tubuläre Azidose, Myalgien, Krämpfe, und die Hyperkaliämie^{14,15,72,86}.

2.2.3.2 Leitliniengerechte Therapie der Candidämie

Die adäquate Therapie der Candidämie ist abhängig vom Patientenkollektiv, Immunstatus, Keimspektrum sowie möglichem begleitendem Organbefall und sollte individuell festgelegt werden. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf die Behandlung der Candidämie nicht-neutropenischer Patienten.

Grundsätzlich empfehlen die „European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases“ (ESCMID) sowie „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) die frühzeitige Initialtherapie mit einem Echinocandin sowie die Fokussanierung bzw. Entfernung eines zentralen Venenkatheters^{14,15}. Beide Faktoren führten in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2012 mit sieben eingeschlossenen randomisierten Studien zu einem höheren Therapieerfolg⁶⁶. In randomisierten Studien konnten erstens die Nichtunterlegenheit von Micafungin und Caspofungin gegenüber Amphotericin B bei günstigerem Nebenwirkungsprofil und zweitens die Überlegenheit von Anidulafungin gegenüber Fluconazol in der Therapie der Candidämie nachgewiesen werden⁸⁷⁻⁹⁰. Eine Kombinationstherapie der Candidämie führte in Studien zu mehr Nebenwirkungen aber keinem besseren Ergebnis^{91,92}.

Das liposomale Amphotericin B ist den Echinocandinen in der Initialtherapie der Candidämie zwar unterzuordnen, kann bei Kontraindikationen gegenüber den Echinocandinen bzw. Nichtverfügbarkeit jedoch alternativ eingesetzt werden. Die ESCMID- und IDSA-Leitlinien sprechen dafür jeweils eine – je nach Dosis – moderate bzw. marginale (ESCMID) und starke (IDSA) Empfehlung aus^{14,15}.

Fluconazol findet in den ESCMID-Leitlinien aufgrund seiner Unterlegenheit gegenüber den Echinocandinen nur eine marginale Empfehlung zur Initialtherapie der Candidämie und ist sowohl den Echinocandinen als auch dem liposomal Amphotericin B unterzuordnen^{14,90}. Die IDSA-Leitlinien hingegen sprechen für Fluconazol in dieser Indikation eine starke Empfehlung aus, vorausgesetzt die Candidämie verläuft milde und die ursächliche *Candida* species ist Fluconazol-sensibel¹⁵.

Falls ein zentraler Venenkatheter aus medizinischen Gründen nicht entfernt werden kann, werden die Echinocandine oder alternativ liposomales Amphotericin B aufgrund ihrer jeweiligen Biofilmwirksamkeit eingesetzt¹⁴.

Neben der Initialtherapie und Fokussanierung müssen eine Speziesbestimmung sowie Resistenztestung erfolgen. Weiterhin sollten alle 24 - 28 Stunden Kontrollblutkulturen bis zur Negativität abgenommen werden^{15,93}. Die antimykotische Therapie sollte für mindestens 14 Tage nach der Negativierung der Blutkultur fortgeführt werden^{14,15}.

Die ESCMID- sowie die IDSA-Leitlinien empfehlen jeweils nach zehn bzw. fünf bis sieben Tagen die Umstellung der Therapie auf orales Fluconazol, vorausgesetzt es liegen negative Blutkulturen vor, die ursächliche *Candida* species ist Fluconazol-sensibel und der Patient ist klinisch stabil^{14,15}. Bei nicht einsetzender klinischer Besserung oder persistierender Fungämie >5 Tage nach Therapiebeginn sollten das eingesetzte Antimykotikum, seine Dosierung, mögliche Infektfoci bzw. Dissemination und Differenzialdiagnosen reevaluiert werden¹.

Sowohl die ESCMID als auf die IDSA empfehlen die Durchführung einer Fundoskopie zum Ausschluss einer okulären Candidiasis^{14,15}. Die ESCMID empfiehlt zusätzlich eine Echokardiographie zum Ausschluss einer Endokarditis¹⁴.

2.2.3.3 Letalität und Therapie im zeitlichen Verlauf

Die leitliniengerechte Therapie der Candidämie veränderte sich in den letzten Jahrzehnten und war beeinflusst von steigenden Inzidenz- und Letalitätsraten, Resistenzentwicklungen sowie der Einführung neuer Antimykotika.

Amphotericin B war bis zum Jahr 2000 das verfügbare und standardmäßig eingesetzte Antimykotikum^{94,95}. Sowohl die hohe Toxizität des Amphotericin B als auch die lange Zeit umstrittene klinische Relevanz der nicht disseminierten Candidämie schränkten seinen Gebrauch allerdings stark ein⁹⁶. In einer nordamerikanischen Beobachtungsstudie zwischen 1988 und 1989 wurde in 28% der Fälle einer Candidämie auf die antimykotische Therapie mit Amphotericin B verzichtet⁹⁷.

Im Jahr 1992 wurde schließlich die Empfehlung ausgesprochen jede Form der Candidämie antimykotisch zu behandeln. Die Gründe waren erstens nachgewiesen schlechtere Überlebensraten nicht therapiertener Patienten, zweitens steigende Letalitätsraten, welche in zwölf Studien zwischen 1962 und 1986 im Median 55% betragen, und drittens bis zu zwanzigfach gestiegene Fallzahlen^{7,81,97,98}.

Mitunter führt nicht die Candidämie, sondern die begleitende schwere Grunderkrankung zum tödlichen Verlauf. Eine Differenzierung ist im klinischen Alltag oft schwierig und Candidämie bezogene Letalität kann überschätzt werden. Zur Bestimmung der nicht durch Begleiterkrankungen verfälschten bzw. der zuschreibbaren Letalität der Candidämie führte die „University of Iowa Hospitals & Clinics“ (UIHC) erstmalig 1983 bis 1986 eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie durch. Das eingesetzte Antimykotikum war Amphotericin B. Dabei waren die Fallpatienten (n=88) definiert durch eine *Candida*-positive Blutkultur >72h nach Krankenhausaufnahme. Jedem Fallpatienten wurde ein Kontrollpatient zugeordnet, der keine Candidämie, aber ein ähnliches Risikoprofil sowie vergleichbare Begleiterkrankungen hatte. Die Letalitätsrate der Fallpatienten betrug 57%, die der Kontrollpatienten 19%. Zur Abschätzung der der Candidämie zuschreibbaren Letalitätsrate wurde die Gesamtlethalität der Kontrollgruppe (19%), die nicht durch eine Candidämie bedingt sein konnte, subtrahiert von der Gesamtlethalität der Fallgruppen (57%). Entsprechend betrug die zuschreibbare Letalität der Candidämie 38% (57% - 19%)⁷.

Im Jahr 2000 wurde zusätzlich zu Amphotericin B Fluconazol in die Leitlinien zur Therapie der Candidämie eingeführt¹³. Fluconazol besitzt zwar ein schmales Wirkspektrum als Amphotericin B, dafür aber ein signifikant günstigeres Nebenwirkungsprofil sowie eine hohe orale Bioverfügbarkeit. Zudem zeigten sowohl randomisierte als auch Beobachtungsstudien keinen signifikanten Nachteil gegenüber Amphotericin B bezogen auf das Überleben der Patienten^{13,81,99-101}.

Im Jahre 2003 veröffentlichte die UIHC eine zweite, der ersten nahezu identischen Studie mit dem Unterschied, dass neben Amphotericin B auch Fluconazol zur Therapie der Candidämie eingesetzt wurde. Insgesamt wurden jeweils 108 Fallpatienten einem Kontrollpatienten zugeordnet. Die Letalitätsrate der Fallpatienten betrug 61%, die der Kontrollpatienten 12%. Entsprechend war die zuschreibbare Letalität der Candidämie 49% und damit höher als in der früheren Studie⁸.

Die Echinocandine Caspofungin, Micafungin und Anidulafungin wurden jeweils 2001, 2005 und 2006 erstmalig in den USA zugelassen⁷². Aufgrund ihres breiten Wirkspektrums einschließlich Fluconazol- und Amphotericin B-resistenter *Candida* species, sowie ihrer guten Verträglichkeit werden sie seit 2012 und 2016 in den internationalen Leitlinien zur Therapie der Candidämie empfohlen^{14,15}. Randomisierte kontrollierte Studien zeigten in den Jahren 2002 und 2007 erstens eine Nichtunterlegenheit der Echinocandine Caspofungin und Micafungin gegenüber Amphotericin B bei niedrigerer Toxizität und zweitens eine Überlegenheit von Anidulafungin gegenüber Fluconazol. Die absoluten Letalitätsraten unter den Echinocandinen betrugen in den Studien 31,4% (Anidulafungin), 34,2% (Caspofungin) und 40% (Micafungin)^{87,89,90}. Pan-europäische und nordamerikanische Beobachtungsstudien ermittelten nach Zulassung der Echinocandine Letalitätsraten zwischen 25% und 38%^{11,22,47}.

2.2.4 Resistenzentwicklungen

Der sowohl in der Medizin als auch in der Landwirtschaft zunehmende Einsatz der Antimykotika führt zur Selektion therapieresistenter *Candida* species. Neben *Candida* species mit erworbenen Resistzenzen, deren Wildtyp sensibel gegenüber einem bestimmten Antimykotikum ist, existieren *Candida* species mit primären, intrinsischen Resistzenzen^{12,102}.

Vor allem Fluconazol besitzt ein eingeschränktes und in den letzten Jahrzehnten abnehmendes Wirkspektrum gegenüber den hauptsächlich isolierten *Candida* species. Als ursächlich gilt u.a. der prolongierte prophylaktische und therapeutische Einsatz von Fluconazol in Hochrisikogruppen, wie zum Beispiel Empfängern einer autologen Stammzelltransplantation, welcher konsekutiv zur Entwicklung und Selektion resistenter *Candida* species führen kann. Neben *C. krusei* und *C. glabrata*, welche intrinsisch eingeschränkt sensibel gegenüber Fluconazol sind, werden zunehmend resistente *C. parapsilosis* und *C. tropicalis*-Isolate nachgewiesen^{12,103-106}.

Die Resistzenzen der einzelnen *Candida* species gegenüber Fluconazol unterscheiden sich weltweit ähnlich ihrer geographischen Verteilung und betragen nach Bassetti et al. seit dem Jahr 2005 für *C. albicans* 0,6% - 1,7%, für *C. glabrata* 8% - 16,2%, für *C. parapsilosis* 1,3% - 15% und für *C. tropicalis* 1,1% - 5,1%^{19,107}. Laut Pfaller et al. waren zwischen 2006 und 2016 durchschnittlich 8,1% der *C. glabrata*-Isolate resistent gegenüber Fluconazol¹⁹. Diese ließen sich vorrangig in den USA detektieren, wo die Resistenzrate zwischen 2008 und 2016 bei 8,6% - 13% lag und stabil blieb^{18,22,47}. In einer späteren von den CDC geleiteten Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2017 waren in neun nordamerikanischen Staaten nur 7% der *C. glabrata*-Isolate resistent gegenüber Fluconazol⁵³.

Im Gegensatz dazu zeigten sich in Europa diesbezüglich steigende Zahlen. Zwischen 2006 und 2016 betrug die Resistenzrate nach Pfaller et al. in den eingeschlossenen europäischen Kliniken 4,9%¹⁹. Die ECMM *Candida* III-Studie ermittelte zwischen 2018 und 2022 durchschnittlich 12% Fluconazol-resistente *C. glabrata*-Isolate in 17 europäischen Ländern¹⁷. Diese steigende Tendenz zeigte sich in regionalen Studien in Belgien und Dänemark bereits zwischen 2004 und 2018 mit Resistenzraten von 9,1% - 13,8%^{25,108,109}.

Auch *C. parapsilosis*-Isolate, deren Wildtyp weitestgehend sensibel gegenüber Fluconazol ist, fallen zunehmend durch erworbene Resistzenzen gegenüber Fluconazol auf¹¹⁰. Pfaller et al. ermittelte weltweit zwischen 2015 und 2016 eine im Vergleich zu den Vorjahren steigende Resistenzrate von 5,5%¹⁹. In den letzten Jahren kam es außerdem weltweit zu lokalen Ausbrüchen mit Resistenzraten zwischen 27% und 84% (Brasilien, Indien, Mexiko, Spanien, Südafrika, Südkorea, Türkei)¹¹¹⁻¹¹⁸. Ursächlich war unter anderem die schnelle und krankenhausübergreifende Verbreitung Fluconazol-resistenter *C. parapsilosis* species über horizontale Transmission. Durch ihre Fähigkeit auf belebtem wie auch unbelebtem Material zu wachsen und Biofilme aufzubauen, können *C. parapsilosis*-Isolate über Jahre persistieren und über kontaminierte medizinische Instrumente bzw. unzureichende Händehygiene übertragen werden^{110,117-119}. Dabei können auch Personen ohne vorherige Fluconazol-Exposition betroffen sein^{111,117,118}.

Eine spanische Studie untersuchte die Entwicklung Fluconazol-resistenter *C. parapsilosis*-Isolate in Krankenhäusern mit hoher Versorgungsstufe zwischen 2000 und 2021. Ab dem Jahr 2019 zeigte sich ein deutlicher Anstieg Fluconazol-resistenter *C. parapsilosis*-Isolate, welcher mit dem COVID-19-bezogenen Zuwachs intensivpflichtiger Patienten in Verbindung gebracht wurde¹¹². Auch andere Studien wiesen eine Korrelation zwischen COVID-19-positiven Patienten und Fluconazol-resistenten *C. parapsilosis*-Isolaten nach^{110,120,121}.

Fluconazol-resistente *C. tropicalis*-Isolate wurden zunehmend in der Region Asien/Pazifik isoliert. Nach Pfaller et al. waren zwischen 2006 und 2016 9,2% der dortigen *C. tropicalis*-Isolate resistent gegenüber Fluconazol. In einer multizentrischen asiatischen Studie (Brunei, Philippinen, Singapur, Südkorea, Taiwan, Thailand, Vietnam) waren zwischen 2013 und 2015 18,2% der detektierten *C. tropicalis*-Isolate resistent gegenüber Fluconazol. Dies deckt sich mit Studien aus Japan (17,8%) und Australien (16,7%). Höhere Resistenzraten fanden sich in China, wo nur 63,5% - 78% der *C. tropicalis*-Isolate sensibel gegenüber Fluconazol waren.

In Europa und den USA sind, abgesehen von einzelnen Studien, deutlich weniger resistente *C. tropicalis*-Isolate zu finden (2% - 5%)^{17,19,22,84}.

Unter anderem aufgrund der steigenden Resistenzentwicklung gegenüber Fluconazol wurden vermehrt die Echinocandine zur Initialtherapie der Candidämie eingesetzt und in die Leitlinien eingeführt^{14,15}. Die Echinocandine besitzen weltweit weiterhin ein breites Wirkpektrum gegenüber den hauptsächlich isolierten *Candida* species^{17,19,23,30,84,122-125}. Der vielfältige, mittlerweile auch prophylaktische und empirische Einsatz, führte seit dem Jahr 2005 allerdings zunehmend zur Selektion Echinocandin-resistenter *Candida*-Stämme, dabei vorrangig bei *C. glabrata*-Isolaten^{124,126-130}.

Die Echinocandine hemmen das fungale Enzym β-(1,3)-D-Glukan-Synthase und destabilisieren dadurch die Zellwand der Pilze. Die katalytische Untereinheit der β-(1,3)-D-Glukan-Synthase wird in „Hot-Spot“ Regionen der Gene FKS1 (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* *C. tropicalis*), FKS 2 (*C. glabrata*) und FKS3 codiert^{72,126,127}. Die erhöhte Echinocandin-Exposition führt über Selektion von Punktmutationen in diesen Genen zur verminderten Sensibilität der β-(1,3)-D-Glukan-Synthase, wodurch die Echinocandine ihren Angriffspunkt und damit ihre Wirksamkeit verlieren bzw. ein deutlich höherer Medikamentenspiegel zur Lyse der *Candida* species erforderlich ist^{72,128}. Die Anzahl der Mutationen korrelierte in Studien sowohl mit der minimalen Hemmkonzentration (MIC) als auch mit dem Therapieerfolg^{12,127,128}. Wenige *Candida* species, wie zum Beispiel *C. parapsilosis*, sind aufgrund eines natürlich vorkommenden Polymorphismus in den FKS-Genen weniger sensibel gegenüber den Echinocandinen^{72,131}. Die Wirksamkeit der einzelnen Echinocandine unterscheidet sich speziespezifisch abhängig von der Struktur der fungalen Zellwand sowie von zellulären Toleranzmechanismen¹²⁴.

Prädisponierend für die Entstehung sowie Selektion resistenter *Candida* species sind neben dem vermehrten Einsatz der Echinocandine subtherapeutische Wirkstoffkonzentrationen, eine intraabdominelle Infektion mit *Candida*, Biofilme im Bereich Mundhöhle und Abdomen, sowie die Sequestrierung der Echinocandine innerhalb der Matrix eines Biofilms^{12,127}. Über horizontale Transmission können auch Personen ohne vorherige Echinocandin-Exposition mit entsprechend resistenten *Candida* species infiziert werden^{12,129}.

Pfaller et al. ermittelte weltweit zwischen 2006 und 2016 durchschnittliche Resistzenzen gegenüber den Echinocandinen für *C. albicans* (0,0% - 0,1%), *C. parapsilosis* (0,0% - 0,1%), *C. tropicalis* (0,5% - 0,7%) und *C. krusei* (0,0% - 1,7%). *C. glabrata* war abhängig vom eingesetztem Echinocandin zu 2,2% (Anidulafungin), 3,5% (Caspofungin) und 1,7% (Micafungin) resistent¹⁹. Echinocandin-resistente *C. glabrata*-Isolate ließen sich vor allem in den USA isolieren^{19,132}. Pfaller et al. sowie die CDC zeigten einen Anstieg der hauptsächlich in den USA isolierten Echinocandin-resistenten *C. glabrata*-Isolate von >1% (zwischen 2001 und 2004) auf 8,0% - 9,3% (zwischen 2006 und 2010)¹³². Es zeigte sich eine Korrelation zwischen resistentbildenden Mutationen im Bereich der FKS-Gene und vorheriger Therapie mit Echinocandinen^{128,132}. In Japan waren zwischen 2010 und 2019 8% der *C. glabrata*-Isolate resistent gegen Micafungin, welches dort hauptsächlich gegen Infektionen mit *Candida* eingesetzt wird¹³⁰.

Multiresistente *Candida* species (MDR) gelten vorbehaltlich einer offiziellen Definition als resistent gegenüber ≥1 Vertretern in ≥1 Wirkstoffklassen¹². Ursächlich sind meist erworbene Resistzenzen auf dem Boden einer bereits bestehenden intrinsischen Resistenz gegenüber bestimmten Wirkstoffgruppen. In seltenen Fällen können auch ursprünglich pansensible *Candida* species MDR-Stämme bilden^{12,127}.

Bei *C. glabrata* können unter Selektionsdruck spezifische Fehler in DNA-Reparaturmechanismen zu Wirkstoffklassen übergreifenden Resistzenzen führen. Dabei kann die alleinige Fluconazol-Exposition sowohl eine Fluconazol- als auch eine Echinocandin-Resistenz bewirken und damit zur Bildung multiresistenter *Candida* species führen¹³³. Entsprechend werden zunehmend *C. glabrata*-Isolate detektiert, die neben Fluconazol auch Resistzenzen gegenüber Echinocandinen besitzen¹²⁷. In nordamerikanischen Studien waren bis zu 13%, 14,1% und 36% der *C. glabrata* species resistent gegenüber Fluconazol sowie mindestens einem Vertreter der Echinocandine^{128,132,134}.

C. parapsilosis ist trotz des natürlich vorkommenden Polymorphismus weitestgehend sensibel gegenüber den Echinocandinen^{135,136}. In den letzten Jahren ließen sich allerdings vermehrt

C. parapsilosis-Isolate mit multiplen Resistzenzen isolieren, welche auf bisher unbekannte Mutationen im Bereich der „Hot-Spot“ Regionen der FKS-Gene zurückführen sind. Die entsprechenden Spezies waren entweder pan-Echinocandin-resistent¹³⁷ oder resistent gegenüber Fluconazol und einzelnen Vertretern der Echinocandine (MDR)^{17,124,138}.

Neben anderen *Candida* species lassen sich vor allem resistente bzw. multiresistente *C. parapsilosis*-Isolate mit systemischen Durchbruchinfektionen unter Echinocandin-Exposition in Verbindung bringen^{124,139,140}. Durchbruchinfektionen sind definiert als die Entstehung einer invasiven Pilzinfektion trotz simultaner Prophylaxe oder Therapie mit einem Antimykotikum. Dabei können auch Pilze ursächlich sein, die außerhalb des Wirkspktrums des eingesetzten Antimykotikums liegen¹⁴¹.

In China führte im Jahr 2022 die prolongierte empirische Therapie mit Micafungin zur Durchbruchinfektion mit einem *C. parapsilosis*-Stamm, welcher Fluconazol- und pan-Echinocandin-resistent war und Mutationen in der „Hot-Spot“ Region 1 des FKS1-Gens aufwies¹²⁴. Durch seine intrinsisch hohe minimale Hemmkonzentration kann *C. parapsilosis* unter niedrig dosierter Prophylaxe mit Echinocandinen, zum Beispiel Micafungin nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, dauerhaft die Darmflora besiedeln¹⁴². Die in diesem Rahmen prolongierte Exposition führt über die Selektion resistenter *C. parapsilosis*-Stämme zur Durchbruchinfektion¹²⁴.

C. auris, phylogenetisch unter anderem verwandt mit *C. krusei*, ist weitestgehend intrinsisch resistent gegenüber Fluconazol und eingeschränkt sensibel gegenüber Amphotericin B sowie den Echinocandinen^{12,40,143,144}. Der zunehmende Einsatz der Echinocandine führte zusätzlich zur Entwicklung von *C. auris*-Stämmen mit erworbenen Echinocandin-Resistenzen^{40,145}.

Mitunter können *C. auris*-Stämme bereits intrinsisch MDR sein¹². Eine Studie ermittelte im Jahr 2017 die Resistzenzen von 54 *C. auris*-Isolaten aus Indien, Pakistan, Südafrika und Venezuela. Diese betrugen 93%, 35% und 7% gegenüber Fluconazol, Amphotericin B und den Echinocandinen. Insgesamt 41% der Spezies waren MDR gegenüber zwei Substanzklassen und 4% gegenüber allen drei Klassen¹⁴⁴.

2.3 EQUAL *Candida* Score

Entscheidend für die erfolgreiche Behandlung der Candidämie ist neben dem frühzeitig eingesetzten Antimykotikum das weitere diagnostische und therapeutische Konzept¹⁴. Eine Verzögerung der Therapieeinleitung führt zu einer signifikanten Erhöhung der Letalität¹⁴⁶ und Leitlinien werden im klinischen Alltag regelhaft nicht adäquat angewendet¹⁴⁷. Gründe hierfür könnten der Umfang sowie die mitunter hohe Komplexität von Leitlinien sein.

Der 2018 entwickelte „EQUAL *Candida* Score“ fasst die entscheidenden Maßnahmen in der Behandlung der Candidämie zusammen. Er basiert auf den Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Leitlinien der ESCMID und IDSA⁹³. Der „EQUAL *Candida* Score“ berücksichtigt Diagnostik (Blutkultur, Speziesbestimmung, Resistenztestung, Echokardiographie, Fundoskopie), Therapie (Initialtherapie mit einem Echinocandin, ggf. Wechsel auf Fluconazol abhängig von der Resistenztestung, antimykotische Therapie für insgesamt 14 Tage nach der Negativierung der Blutkultur, Entfernung zentraler Venenkatheter) sowie Nachbeobachtung (tägliche Folgeblutkulturen bis zur Negativität). Für die Berücksichtigung jeder Empfehlung werden Punkte vergeben. Die Maximalpunktzahl beträgt 22 Punkte.

Damit ermöglicht der „EQUAL *Candida* Score“ eine nachvollziehbare Anleitung des evidenzbasierten Managements der Candidämie und eine Quantifizierung der Leitlinienadhärenz⁹³.

2.4 Fragestellungen

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war die Effizienz der Echinocandine in der Therapie der Candidämie. Dafür ermittelten wir die zuschreibbare Letalität der Candidämie in der Uniklinik Köln nach Einführung der Echinocandine.

Wir orientierten uns in unserem Studiendesign an den Studien der „*University of Iowa Hospitals & Clinics*“ aus den Jahren 1988 und 2003 und ermöglichen so einen Vergleich der Echinocandine mit Fluconazol und Amphotericin B in der Therapie der Candidämie.

Die Einhaltung von Leitlinien ist essenziell für die optimale bzw. evidenzbasierte Therapie der Candidämie. Wir quantifizierten die Leitlinienadhärenz an der Uniklinik Köln sowie an sechs Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe anhand des „*EQUAL Candida Score*“.

Ebenso ist die Kenntnis der Ätiologie der Candidämie sowie der lokalen Epidemiologie und Resistenzentwicklung der *Candida* species eine Voraussetzung für die adäquate Therapie der Candidämie. Daher untersuchten wir zusätzlich demographische Merkmale sowie zur Candidämie prädisponierende Begleiterkrankungen der Patientenkollektive, Inzidenz- und Resistenzraten sowie die Häufigkeitsverteilung der einzelnen *Candida* species.

Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins

In dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie orientierten wir uns an den Studien von Wey et al. und Gudlaugsson et al. aus den Jahren 1988 und 2003, in denen die zuschreibbare Letalität der Candidämie erstens unter Amphotericin B (Wey et al.) und zweitens unter Fluconazol und Amphotericin B (Gudlaugsson et al.) an der „*University of Iowa Hospitals & Clinics*“ untersucht wurde ^{7,8}. Wir führten die Studienreihe an der Uniklinik Köln fort, indem wir in ähnlichem Studiendesign die zuschreibbare Letalität der Candidämie nach Einführung der Echinocandine als Goldstandard in der Therapie der Candidämie untersuchten. Zusätzlich evaluierten wir Risikofaktoren der Candidämie, Häufigkeitsverteilungen der detektierten *Candida* species sowie deren Sensitivitätstestungen, antimykotische Strategien nach Initialtherapie mit einem Echinocandin sowie die Einhaltung der Leitlinien entsprechend dem „*EQUAL Candida Score*“.

Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship

Die Einhaltung aktueller Leitlinien ist insbesondere an Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe fraglich, da nicht jede Fachrichtung durch einen entsprechenden Spezialisten vertreten ist. Diese zweite retrospektive multizentrische Studie untersuchte die Daten von Patienten mit nosokomialer Candidämie an sechs Krankenhäusern in Köln mit niedrigerer Versorgungsstufe.

Neben der Häufigkeitsverteilung der nachgewiesenen *Candida* species sowie der Inzidenz und der Letalitätsraten der Candidämie wurde insbesondere die Leitlinienadhärenz in der Diagnostik und Therapie der Candidämie entsprechend dem „*EQUAL Candida Score*“ untersucht. Durchgeführt wurde die Studie von Studenten zur Erlernung des wissenschaftlichen Arbeitens.

3 Publikationen

3.1 Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins

Running title: Attributable mortality of candidemia.

Florian B Cornely^{1,2}, Oliver A Cornely^{3,5}, Jon Salmanton-García^{1,3}, Felix C Koehler^{3,4}, Philipp Koehler^{1,3},

Harald Seifert^{6,7}, Sebastian Heimann³, Sibylle C Mellinghoff^{1,3}

1 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department I of Internal Medicine, Excellence Center for Medical Mycology (ECMM), Cologne, Germany

2 Medical University of Varna, Varna, Bulgaria

3 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Cologne, Germany

4 University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Department II of Internal Medicine and Center for Molecular Medicine Cologne, Cologne, Germany

5 University of Cologne, Clinical Trial Centre Cologne (ZKS Köln), Cologne, Germany

6 University of Cologne, Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, Cologne, Germany

7 German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, Cologne, Germany

Corresponding author

Prof. Oliver A. Cornely, MD, FECMM, FIDSA, FAAM, FACP

Department I for Internal Medicine, ECMM Excellence Center of Medical Mycology

University Hospital, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

Tel. +49 221 478 85523

Fax +49 221 478 1421 445

E-mail: oliver.cornely@uk-koeln.de

Alternate author (if corresponding author is unavailable)

Dr. Sibylle C. Mellinghoff, MD

Department I for Internal Medicine, ECMM Excellence Center of Medical Mycology

University Hospital, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

Tel. +49 221 478 85523

Fax +49 221 478 1435 226

E-mail: sibylle.mellinghoff@uk-koeln.de

Summary: This case-control study investigates attributable mortality since the introduction of echinocandins, and adherence to candidemia guidelines according the EQUAL *Candida* score. Attributable mortality was 26% and has decreased compared to previous studies with similar design.

Acknowledgments: The authors thank Susanna Proske and Susann Blossfeld for technical assistance.

Transparency declaration

FBC has nothing to disclose.

OAC is supported by the German Federal Ministry of Research and Education, is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy - CECAD, EXC 2030 - 390661388 and has received research grants from Actelion, Amphyx, Astellas, Basilea, Cidara, Da Volterra, F2G, Gilead, Janssen Pharmaceuticals, Medicines Company, MedPace, Melinta Therapeutics, Merck/MSD, Pfizer, Scynexis, is a consultant to Actelion, Allegra Therapeutics, Amphyx, Astellas, Basilea, Biosys UK Limited, Cidara, Da Volterra, Entasis, F2G, Gilead, Matinas, MedPace, Menarini Ricerche, Roche Diagnostics, Merck/MSD, Nabriva Therapeutics, Octapharma, Paratek Pharmaceuticals, Pfizer, PSI, Rempex, Scynexis, Seres Therapeutics, Tetraphase, Vical, and received lecture honoraria from Astellas, Basilea, Gilead, Grupo Biotoscana, Merck/MSD and Pfizer.

JSG has nothing to disclose.

FCK reports grants from Koeln Fortune program / Faculty of Medicine, University of Cologne, grants from German Federal Ministry of Research and Education, non-financial support from Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany, outside the submitted work.

PK has received non-financial scientific grants from Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach, Germany, and the Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne, Cologne, Germany, and is an advisor to, or received lecture honoraria from Akademie für Infektionsmedizin e.V., Astellas Pharma, Gilead Sciences, GPR Academy Ruesselsheim, MSD Sharp & Dohme GmbH, NOXXON Pharma NV., and University Hospital, LMU Munich outside the submitted work.

HS has nothing to disclose.

SH has nothing to disclose.

SCM has received research grants by the University of Cologne, DZIF, and DMykG. She has been a consultant to Octapharma.

Abstract

Objectives: Candidemia is among the most frequent nosocomial bloodstream infections. Landmark case-control studies on amphotericin B and fluconazole estimated attributable mortality rates of 38% and 49%, respectively. After introduction of echinocandins, these may have decreased.

Methods: In a case-control design, 100 consecutive, hospitalized patients with candidemia were enrolled at the University Hospital of Cologne, Germany between 2014 and 2017. Controls were patients without candidemia matched for age, sex, year and duration of hospitalization, main admission diagnosis, and Patient Clinical Complexity Level (PCCL). Main data captured were risk factors for candidemia, attributable mortality rates and diagnostic and therapeutic adherence according the EQUAL *Candida* score.

Results: Overall mortality rates for cases and controls were 43% and 17% ($p<0.001$), respectively; day 30 mortality rates were 38% and 11% ($p=0.03$), accounting for an attributable mortality of 26% and 27%. Guideline adherence was higher in surviving vs. non-surviving patients: while survivors reached a median of 17 (IQR: 16-19) points, non-surviving cases reached a median 16 (IQR: 14-18) points out of 22 maximum achievable points ($p=0.028$). Risk factors for candidemia were more frequent in cases compared to control patients, especially chronic pulmonary disease (25% vs. 16%; $p=n.s.$), chronic liver disease (21% vs. 6%; $p=0.002$), stay on intensive care unit (70% vs. 64%; $p=n.s.$), respiratory failure (56% vs. 50%; $p=n.s.$), and central venous catheter (97% vs. 35%; $p<0.001$).

Conclusions: Attributable mortality of nosocomial candidemia is still substantial but has decreased compared to previous studies with similar design.

Keywords: Candidemia, invasive fungal infection, attributable mortality, diagnosis, EQUAL *Candida* score, *Candida* Registry, echinocandin, antifungal treatment.

Introduction

In the United States, *Candida* species are the fourth most common cause of nosocomial bloodstream infections (BSI) [1]. Major risk factors for candidemia are abdominal surgery, prior therapy with broad-spectrum antimicrobials, indwelling central venous catheter (CVC), hemodialysis, immunosuppression, mechanical ventilation, and intensive care stay [2]. High mortality rates further emphasize the clinical importance [3-5].

In 1988 at University of Iowa Hospitals & Clinics, United States a retrospective, matched case-control study reported an attributable mortality of 38% [6, 7]. The standard treatment at that time was amphotericin B deoxycholate [8, 9]. In the same year, fluconazole was introduced, and better safety as well as comparable success rates in candidemia treatment made it the new treatment of choice in clinical practice guidelines [10, 11]. Still, the rather limited spectrum of activity of fluconazole compared to amphotericin B has been discussed as a shortcoming [11]. From 1997 to 2001, the same hospital in Iowa performed a second, very similar study, and as a major finding attributable mortality rate had not decreased, but increased to 49% [4]. Amphotericin B and fluconazole were the treatments used for candidemia [4].

In the following years, randomized controlled trials proved caspofungin and micafungin to be as effective, but less toxic than amphotericin B preparations [12, 13], and anidulafungin showed superior efficacy over fluconazole [14]. Today, echinocandins are recommended first line treatments for candidemia [15, 16]. This new class may potentially have led to decreased attributable mortality in real-world settings. Our study aims at testing this hypothesis in the case-control methodology established in the candidemia field.

Patients and methods

The University Hospital of Cologne, Germany is a 1,540-bed tertiary care hospital with 122 beds in intensive care units (ICU). Between 2014 and 2017, an average of 61,935 inpatients were admitted annually. Nosocomial candidemia cases were defined by at least one blood culture positive for any *Candida* species >48 hours after admission. In order to include the most recent cases and to avoid selection bias, consecutive patients were identified backwards. We matched each case of candidemia to one control patient without candidemia. In a first step, we extracted data from the hospital information system eisTIK.NET® to identify possible control patients [17]. In a second step, we manually chose the most appropriate candidate. Criteria for matching were the following: age \pm 5 years from the case patient, sex, calendar year of treatment \pm 1 year, duration of hospitalization, main admission diagnosis, and the Patient Clinical Complexity Level \pm 1 (PCCL; InEK GmbH, Siegburg, Germany). The latter is a severity-of-disease classification system in the German DRG system, ranging from 0 (lower morbidity) to 6 (highest morbidity) including all severity-adjusted secondary diagnoses (Table 1).

We captured baseline characteristics for cases and controls. These were sex, age at diagnosis, year of hospitalization, and factors predisposing for candidemia: malignancy, diabetes, liver cirrhosis, hemodialysis, congestive heart failure, coronary artery disease, chronic lung disease, intensive care unit stay, mechanical ventilation and presence of central lines.

We compared both groups for duration of hospitalization before and after onset of candidemia. We defined day zero (d0) for cases as the day of first targeted antifungal treatment. In order to secure the same time at risk for cases and controls, we also set a day zero (d0) for control patients that was the number of days after admission, on which the specific matched case patient started antifungal treatment.

We calculated day 30 and crude mortality rates for all cases and controls, and in addition stratified cases and controls by PCCL 3-4 and PCCL 5-6 (allowing for a deviation of maximum 1 point between cases and controls). Attributable mortality was defined as the difference in crude mortality rates of cases and controls.

Cases were further analyzed for *Candida* species isolated from blood cultures, species-related mortality and susceptibility testing results. Susceptibility breakpoints were defined according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Adherence to current clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) was quantified using the EQUAL *Candida* score for each individual patient [15, 16, 18, 19]. Factors incorporated were diagnostic (blood cultures, species identification, susceptibility testing, echocardiography, ophthalmoscopy) and follow-up procedures (repeat blood cultures until negative result on at least three separate days) as well as key treatment parameters (echinocandin treatment, step down to fluconazole depending on susceptibility result, treatment for 14 days after first negative follow-up blood culture, CVC removal) [18].

Data were accessed through electronic and paper health records and entered into the electronic case report form FungiScope® *CandiReg* accessible through www.clinicalsurveys.net [20]. *CandiReg* is approved by the local Institutional Review Board and Ethics Committee of the University of Cologne (Identifier 17-485) and registered at clinicaltrials.gov (NCT03450005).

Data were analyzed in IBM SPSS Statistics (version 25.0, IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA), χ^2 -test and Fisher's exact test were used for categorical and Mann-Whitney-U test for continuous variables. Two-tailed p-value <0.05 was defined as statistically significant.

The authors confirm that the ethical policies of the journal, as noted in the author's guideline page, have been adhered to. No ethical approval was required due to the retrospective nature of this study.

Results

Incidence. Between February 2014 and January 2017, there were 101 patients with nosocomial candidemia enrolled at the University Hospital of Cologne, Germany accounting for an incidence of 0.6 cases/1000 admissions. Of these, one patient had to be excluded due to early transfer to another hospital. Thus, 100 patients were enrolled into our study.

Baseline characteristics. Sex and median age were almost identical in both groups ($p=n.s.$). Cases had more comorbidities predisposing to candidemia compared to control patients, especially chronic pulmonary disease (25% vs. 16%; $p=n.s.$), chronic liver disease (21% vs. 6%; $p=0.002$), intensive care treatment (70% vs. 64%; $p=n.s.$), and respiratory failure (56% vs. 50%; $p=n.s.$). CVCs were present in 97% of cases and 35% of control patients ($p<0.001$) (Table 2). While PCCL 5-6 was more frequent in candidemia cases (30 vs. 19), PCCL 3-4 was more frequent in control patients (70 vs. 81) (Table 1).

Duration of hospitalization. Candidemia occurred at a median of 18 (IQR: 11-34) days post admission. Median post diagnosis (post day 0 for controls) duration of hospitalization for surviving case and control patients was 24 (IQR: 12-41) and 13 (IQR: 4-25) days, respectively. Median post diagnosis length of stay of deceased case and control patients was 12 (IQR: 3-21) and 19 (IQR: 13-41) days, respectively (Table 2).

Guideline adherence. Diagnostic and therapeutic procedures according the EQUAL *Candida* score were performed more frequently in surviving than in non-surviving case patients, in particular echocardiography (35% vs. 21%; $p=n.s.$), step down to fluconazole (61% vs. 47%; $p=n.s.$), treatment for 14 days after first negative follow-up culture (47% vs. 37%; $p=n.s.$) and follow-up blood cultures (74% vs. 49%; $p=0.011$) (Table 3).

Only two surviving and one non-surviving case patient did not have an indwelling CVC. CVCs were removed in 91% of survivors and 90% of non-survivors ($p=n.s.$). Initial blood cultures, species identification and susceptibility testing were always performed (Table 3). EQUAL *Candida* scores reached a median 17 (IQR: 15-19) points out of 22 maximum achievable points for case patients with a central line.

Out of those, surviving cases reached a median 17 (IQR: 16-19) points, while non-survivors reached a median 16 (IQR: 14-18) points ($p=0.028$).

Treatment. Out of 100, 99 candidemia patients received antifungal treatment for a median duration of 15 (IQR: 8-21) days. Among those, 45 (45%) patients received monotherapy and 54 (54%) patients received sequential or combined treatment. One patient was diagnosed post-mortem without having received antifungal treatment. In total, 96 (96%) patients received at least one echinocandin: anidulafungin (76%), caspofungin (23%) and micafungin (9%). Azoles and liposomal amphotericin B were administered in 49% and 10% of patients, respectively (Table 4).

Species distribution. A total of 113 *Candida* isolates were recovered from blood cultures of the 100 case patients. *C. albicans* (57%) was the most frequent species, followed by *C. glabrata* (17%), *C. tropicalis* (9%) and *C. parapsilosis* (9%) (Table 5).

Echinocandin susceptibility. None of the *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei* and *C. dubliniensis* isolates showed resistance to echinocandins. Five *C. parapsilosis* and one *C. tropicalis* isolates were shown to be resistant to anidulafungin (Table 5).

Mortality. Day-30 crude mortality rates for cases and controls were 38% and 11% ($p=0.03$), respectively, accounting for an attributable mortality of 27% (95% CI, 16%-38%). Hospital discharge crude mortality rates for cases and controls were 43% and 17% ($p<0.001$), respectively, and attributable mortality was 26% (95% CI, 14%-38%) (Figure 1). Crude mortality rates of case and control patients with higher morbidity (PCCL 5-6) were 40% and 32% ($p=0.388$) and of those with lower morbidity (PCCL 3-4) 44% and 14% ($p\leq0.001$), respectively. Accordingly, attributable mortality rates were 8% among patients with PCCL 5-6 and 30% in patients with PCCL 3-4. Table 6 and figure 2 display mortality by *Candida* species in single infected patients.

Discussion

This retrospective monocentric real-world cohort study investigated the attributable mortality of nosocomial candidemia since echinocandins became the gold standard for first line antifungal treatment. We performed this study in analogy to the studies of Gudlaugsson et al. and Wey et al. [4, 7]. Although our patient population had a higher prevalence of comorbidities predisposing to candidemia, crude mortality of candidemia patients was considerably lower in our investigation (43% vs. 61% and 57%) [4, 7]. Interestingly, crude mortality of non-candidemic controls remained rather similar over time (17% vs. 12% and 19%) [4, 7]. Consequently, the 26% attributable mortality was also lower in our study than the 49% and 38% reported in the aforementioned cohort studies [4, 7].

We found an overall candidemia incidence of 0.6/1000 admissions, in accordance with recent European studies ranging from 0.2 to 1.04/1000 admissions [5, 21]. ICU patients are at high risk for invasive candidiasis accounting for 70-90% of invasive fungal infections [22]. In 2011, an international retrospective analysis from 1265 ICUs estimated a candidemia prevalence of 6.9/1000 patients [23]. A Swiss study detected candidemia sevenfold more often in ICUs than in other wards [24]. In our study, 70% of cases needed ICU treatment and 56% received mechanical ventilation at the onset of candidemia. Of note, 64% of control patients were at ICU and 50% received mechanical ventilation. Accordingly, there was no significant difference between cases and controls in our study.

Indwelling CVCs were present in a total of 97% of cases and only 35% of control patients, underlining presence of CVCs as major factor in candidemia [25]. In case patients, CVCs were removed in 91% (50/55) of survivors and 90% (38/42) of non-survivors. In 2012, a patient-level review of seven randomized trials for treatment of invasive candidiasis showed a significantly higher survival rate if catheters were removed [25]. Both, the IDSA guideline for the management of candidiasis and the ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases strongly recommend removal of indwelling lines with a moderate level of evidence if removal is feasible [15] and indwelling lines are the presumed source of infection [16]. Compliance with this recommendation was high in our cohort.

In our patients, 46% of survivors and 44% of non-survivors underwent ophthalmoscopy, and in 4% endophthalmitis was diagnosed. Our data support the proposition that the benefit of this diagnostic tool is questionable [26].

Candida endocarditis is a devastating complication of candidemia [27]. Echocardiography was performed in one third of our case patients and no endocarditis was diagnosed. Due to high mortality of candida endocarditis, echocardiography should though be considered in every patient to identify clinically unsuspicious patients. ESCMID moderately supports a recommendation for use, yet on the basis of an abstract only [15, 28].

Of note, follow-up blood cultures until proven negative (at least three separate days) were only performed in 49% of deceased, but in 74% of surviving candidemia patients.

Antifungal treatment should be conducted for at least 14 days after the first negative follow-up culture in order to avoid relapse and complications [18, 29]. This is recommended by IDSA and ESCMID guidelines [15, 16]. In our study, 47% of survivors received treatment for ≥ 2 weeks compared to only 37% of non-survivors. The remaining non-survivors either died earlier (51%) or treatment was discontinued for another reason (12%).

Similarly, both guidelines recommend step-down to fluconazole with moderate strength, if the recovered isolate is susceptible [15, 16]. We confirm its benefit as a step-down was performed in 61% of survivors and only 47% of non-survivors.

As discussed previously, daily clinical routine practice may not always follow guidelines and algorithms provided by scientific societies [18]. Reasons are lack of familiarity or feasibility of adherence as well as complexity of current guidelines failing to give simple recommendations [18, 30].

It has just recently been shown that mortality of candidemia is reduced if treatment is supported by an infectious disease consultation service [31, 32]. For quick and reliable guidance we developed the EQUAL *Candida* scoring system, which quantifies guideline adherence in candidemia [18]. However, 26% of non-surviving cases died within the first three days after diagnosis and one patient was diagnosed post-mortem. Adequate treatment was not possible and scoring remained poor. Indeed, early

deaths with a correspondingly low score are a limitation of the EQUAL score as described earlier and now again confirmed by data from this cohort. Just recently, a retrospective study proved that greater guideline adherence with a high EQUAL score was associated with survival [19].

Our study has certain limitations. These include a heterogenous patient population, a relatively small patient sample and the retrospective study design: We performed a precise matching process; however, each patient still has its individual risk profile and disease progressions are diverse. Thus, case patients had more comorbidities than control patients. We minimized this confounding factor by separately estimating the attributable mortality of candidemia of the more morbid (PCCL 5-6) and less morbid (PCCL 3-4) patients. Attributable mortality in patients with mild disease was higher (30% vs. 8%), which appears plausible as candidemia contributed to reasons for death.

In our study, day 30 crude mortality of candidemia patients is significantly higher compared to most recent prospective trials with a larger patient population and highly consistent mortality rates [33-35]. This may question the generalizability of phase III trials with multiple inclusion and exclusion criteria. Our results may still be driven by the higher efficacy of echinocandins, confirming higher efficacy of echinocandins over triazoles reported by randomized studies [12-14]. Future investigations from other hospitals are needed to confirm these findings. Guideline adherence will likely drive what can be achieved in the management of candidemia, as shown in a recent audit proving low guideline compliance in community hospitals [36].

In conclusion, the overall attributable mortality of 26% of nosocomial candidemia is still substantial. However, it was remarkably lower compared to data published before echinocandins became available [15, 16].

References

1. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39(3):S309-S317. DOI: 10.1086/421946.
2. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:95-105. DOI: 10.2147/TCRM.S40160.
3. Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis* 2015;61(3):S324-S331.
DOI: 10.1093/cid/civ293.
4. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37(9):S1172-S1177. DOI: 10.1086/378745.
5. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019;10:1200-1212.
DOI: 10.1016/j.cmi.2019.04.024.
6. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149(10):S2349-S2353.
7. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148(12):S2642-S2645.
8. Klein JJ, Watanakunakorn C. Hospital-acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am J Med* 1979;67(1):S51-S58. DOI: 10.1016/0002-9343(79)90073-1.
9. Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis* 1985;7(5):S646-S655.
DOI: 10.1093/clinids/7.5.646.

10. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994;331(20):S1325-S1330. DOI: 10.1056/NEJM199411173312001.
11. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30(4):S662-S678. DOI: 10.1086/313749.
12. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347(25):S2020-S2029. DOI: 10.1056/NEJMoa021585.
13. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369(9572):S1519-S1527. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60605-9.
14. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011;11:261. DOI: 10.1186/1471-2334-11-261.
15. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):S19-S37. DOI: 10.1111/j.1469-0691.12039.
16. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):Se1-S50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
17. eisTIK.net, K.K.M.S. GmbH, Editor. 2019.
18. Mellinghoff SC, Hoenigl M, Koehler P, et al. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUAlity of Clinical Candidaemia Management. *Mycoses* 2018;61(5):S326-S330. DOI: 10.1111/myc.12746.

19. Huang HY, Lu PL, Wang YL, Chen TC, Chang K, Lin SY. Usefulness of EQUAL Candida scores for predicting outcomes in patients with candidemia: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2020. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.01.029.
20. Koehler P, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ECMM CandiReg-A ready to use platform for outbreaks and epidemiological studies. *Mycoses* 2019;62(10):S920-S927. DOI: 10.1111/myc.12963.
21. Cisterna R, Ezpeleta G, Tellería O, et al. Nationwide sentinel surveillance of bloodstream Candida infections in 40 tertiary care hospitals in Spain. *J Clin Microbiol* 2010;48 (11):S4200-S4206. DOI: 10.1128/JCM.00920-10.
22. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care* 2016;20(1):S125. DOI: 10.1186/s13054-016-1313-6.
23. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011;39(4):S665-S670. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206c1ca.
24. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* 2004;38(3):S311-S320. DOI: 10.1086/380637.
25. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012;54(8):S1110-S1122. DOI: 10.1093/cid/cis021.
26. Vena A, Muñoz P, Padilla B, et al. Is routine ophthalmoscopy really necessary in candidemic patients? *PLoS One* 2017;12(10):Se0183485. DOI: 10.1371/journal.pone.0183485.
27. Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al. Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(4):SE99-SE109. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03764.x.

28. Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P, et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(8):S1543-S1549. DOI: 10.1007/s10096-015-2384-z.
29. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):S883-S893. DOI: 10.1086/520980.
30. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare (Basel)* 2016;4(3). DOI: 10.3390/healthcare4030036.
31. Lagrou K, Van Wijngaerden E. Infectious disease consultation lowers candidaemia mortality. *Lancet Infect Dis* 2019;19(12):S1270-S1272. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30522-5.
32. Mejia-Chew C, O'Halloran JA, Olsen MA, et al. Effect of infectious disease consultation on mortality and treatment of patients with candida bloodstream infections: a retrospective, cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019;12:1336-1344. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30405-0.
33. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis* 2019;68(12):S1981-S1989. DOI: 10.1093/cid/ciy827.
34. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356(24):S2472-S2482. DOI: 10.1056/NEJMoa066906.
35. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014;(14):97. DOI: 10.1186/1471-2334-14-97.
36. Mellinghoff SC, Hartmann P, Cornely FB, et al. Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(8):S1563-S1571. DOI: 10.1007/s10096-018-3285-8.

Table 1. Patient Clinical Complexity Level (PCCL)[†] in patients with and without candidemia

Definition [‡]	PCCL [†]	candidemia n=100	no candidemia n=100	Total
No complication or comorbidities	0	0	0	0
Mild complication or comorbidities	1	0	0	0
Moderate complication or comorbidities	2	0	0	0
Severe complication or comorbidities	3	4	9	13
Highly severe complication or comorbidities	4	66	72	138
Most severe complication or comorbidities	5	18	9	27
Most severe complication or comorbidities	6	12	10	22

Data are n

[†] Patient Clinical Complexity Level. Severity-of-disease classification system ranging from 1 to 6 including all severity-adjusted secondary diagnoses

[‡] Reimbursement Institute (RI) Innovation GmbH, Hürth, Germany

* P= 0.151 by Fisher's exact test

Table 2. Baseline characteristics and length of hospitalization of candidemia and non-candidemia patients

	candidemia n=100	no candidemia n=100	p-value
Demography			
Sex (female)	32	33	0.880 [†]
Age in years, median (IQR [‡])	62 (55-74)	63 (55-74)	0.773 [§]
Risk factors			
Hematology/Oncology	42	40	0.774 [†]
Congestive heart failure	22	18	0.480 [†]
Coronary artery disease	25	26	0.871 [†]
Chronic pulmonary disease	25	16	0.115 [†]
Chronic renal disease	35	32	0.653 [†]
Chronic liver disease	21	6	0.002 [¶]
Diabetes mellitus	25	22	0.617 [†]
Intensive care unit	70	64	0.226 [†]
Respiratory failure	56	50	0.239 [†]
No risk factor identified	0	4	0.121 [¶]
Patients with CVC ⁺⁺	97	35	<0.001 [¶]
Length of stay in days, median (IQR[‡])			
Before day 0	18 (11-34)	18 (11-34)	/
After day 0	17 (7-33)	16 (5-28)	/
After day 0 (Non-Survivors)	12 (3-21)	19 (13-41)	/
After day 0 (Survivors)	24 (12-41)	13 (4-25)	/
Data are n, unless otherwise specified			
[†] P values are calculated from χ^2 -test			
[‡] Interquartile range			
[§] P values are calculated from Mann-Whitney U test			
[¶] P values are calculated from Fisher's exact test			
⁺⁺ Central venous catheter			

Table 3. Guideline adherence according the EQUAL *Candida* score in surviving and non-surviving candidemia patients

Procedure	Survivors n=57	Non-Survivors [†] n=43	p-value [‡]
Diagnostic			
Initial blood culture	100%	100%	1.000
Species identification	100%	100%	1.000
Susceptibility testing	100%	100%	1.000
Echocardiography	35% (20/57)	21% (9/43)	0.122
Ophthalmoscopy	46% (26/57)	44% (19/43)	0.887
Treatment			
Echinocandin treatment	95% (54/57)	98% (42/43)	0.458
Step down to fluconazole depending on susceptibility result	61% (35/57)	47% (20/43)	0.138
Treatment for 14 days after first negative follow-up culture	47% (27/57)	37% (16/43)	0.310
Removal of CVC[§]			
All	91% (50/55 [¶])	90% (38/42 [¶])	0.671
≤ 24 hours from diagnosis	58% (32/55 [¶])	67% (28/42 [¶])	
> 24 ≤ 72 hours from diagnosis	7% (4/55 [¶])	2% (1/42 [¶])	
> 72 hours from diagnosis	25% (14/55 [¶])	21% (9/42 [¶])	
No removal	9% (5/55 [¶])	10% (4/42 [¶])	
Follow-up			
Follow-up blood culture	74% (42/57) ⁺⁺	49% (21/43) ⁺⁺	0.011

[†] 26% (11/43) of patients died within the first three days after diagnosis of candidemia; one patient was diagnosed post-mortem

[‡] χ^2 -test was performed

[§] Central venous catheter

[¶] Number of patients with a CVC

⁺⁺ Until proven negative on at least three different days

Table 4. Treatment of candidemia patients

Antifungal therapy, n (%)	
Amphotericin B	10 (10)
Amphotericin B liposomal	10 (10)
Triazoles	49 (49)
Fluconazole	44 (44)
Posaconazole	1 (1)
Voriconazole	8 (8)
Echinocandins	96 (96)
Anidulafungin	76 (76)
Caspofungin	23 (23)
Micafungin	9 (9)
Length of treatment in days, median (IQR[†])	15 (8 – 21)
Treatment sequence, n (%)	
Single therapy	45 (45)
Single therapy sequential	25 (25)
Single + combined therapy [‡]	28 (28)
Combined therapy	1 (1)
Combined antifungals, n (%)	
Amphotericin B + azoles	4 (4)
Amphotericin B + echinocandins	7 (7)
Amphotericin B + echinocandins + azoles	1 (1)
Azoles	2 (2)
Azoles + echinocandins	18 (18)
Echinocandins	5 (5)
Treatment strategies, n (%)	
Antifungal treatment	11 (11)
Antifungal treatment + CVC [§] removal	88 (88)
Data might be superadditive	
[†] Interquartile range	
[‡] Monotherapy + combined therapy (21;21%); monotherapy sequential + combined therapy (1;1%); monotherapy + combined therapy sequential (2;2%); monotherapy + combined therapy + monotherapy sequential (1;1%); monotherapy + monotherapy sequential + combined therapy sequential (1;1%); monotherapy + combined therapy + combined therapy sequential (2;2%)	
[§] Central venous catheter	

Table 5. *Candida* species distribution and echinocandin susceptibility

<i>Candida</i> species <i>n=113</i>	Anidulafungin		Caspofungin		Micafungin		Number of isolates resistant to echinocandins
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>C. albicans</i> (<i>n</i> =64, 57%)	0.01	0.02	0.13	0.13	-	-	/
<i>C. glabrata</i> (<i>n</i> =19, 17%)	0.05	0.06	0.13	0.38	-	-	/
<i>C. tropicalis</i> (<i>n</i> =10, 9%)	0.03	1.52	-	-	-	-	(<i>n</i> =1/10, 10%) [†]
<i>C. parapsilosis</i> (<i>n</i> =10, 9%)	10	64	0.5	1	-	-	(<i>n</i> =5/10, 50%) [†]
<i>C. lusitaniae</i> (<i>n</i> =3, 3%)	0.06	0.13	0.13	0.13	-	-	/
<i>C. krusei</i> (<i>n</i> =3, 3%)	0.06	0.06	0.13	0.13	-	-	/
<i>C. dubliniensis</i> (<i>n</i> =2, 2%)	0.02	0.02	-	-	0.01	0.01	/
<i>C. orthopsis</i> (<i>n</i> =1, 1%)	-	-	0.13	0.13	-	-	/
<i>C. norvegensis</i> (<i>n</i> =1, 1%)	0.02	0.02	-	-	-	-	/
Minimum inhibitory concentration (mg/l)							
Breakpoints according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)							
[†] Resistant to anidulafungin							

Table 6. Mortality by *Candida* species[†]

Single Infections (n=87)			
<i>Candida</i> species	All patients (n)	Survivors n (%)	Non-Survivors n (%)
<i>C. albicans</i>	54	30 (56)	24 (44)
<i>C. glabrata</i>	12	8 (67)	4 (33)
<i>C. tropicalis</i>	8	5 (63)	3 (38)
<i>C. parapsilosis</i>	6	4 (67)	2 (33)
<i>C. lusitaniae</i>	2	2 (100)	-
<i>C. krusei</i>	2	1 (50)	1 (50)
<i>C. dubliniensis</i>	2	1 (50)	1 (50)
<i>C. orthopsilosis</i>	1	-	1 (100)
Total	87	51 (59)	36 (41)

[†] Candidemia by single species only

3.2 Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship

Sibylle C. Mellinghoff^{1, 2}, Pia Hartmann^{3, 4, 5}, Florian B. Cornely^{2, 6}, Laura Knauth⁷, Felix Köhler^{1, 2}, Philipp Köhler^{1, 2}, Carolin Krause⁸, Christine Kronenberg⁷, Sarah-Leonie Kranz⁷, Vidya Menon⁹, Hannah Müller⁷, Jan-Hendrik Naendrup⁷, Stefan Pützfeld¹⁰, Anna Ronge⁷, Jule Rutz⁷, Danila Seidel^{1, 2}, Hilmar Wisplinghoff^{4, 5, 11}, Oliver A. Cornely^{1, 2, 11}

- 1 Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Germany
- 2 Department I of Internal Medicine, ECMM Diamond Center of Excellence in Medical Mycology, German Centre for Infection Research (DZIF), University of Cologne, Cologne, Germany
- 3 German Centre for Infection Research (DZIF), Cologne, Germany
- 4 Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene (IMMIH), University of Cologne, Cologne, Germany
- 5 Wisplinghoff Laboratories, Cologne, Germany
- 6 University of Varna, Varna, Bulgaria
- 7 University of Cologne, Cologne, Germany
- 8 Evangelisches Krankenhaus Kalk, Cologne, Germany
- 9 Department of Medicine, Amrita Institute of Medical Sciences, Amrita Vishwa Vidyapeetham, Kochi, India
- 10 Krankenhaus Porz am Rhein, Cologne, Germany
- 11 Institute for Virology and Clinical Microbiology, Witten/Herdecke University, Witten, Germany
- 12 Clinical Trials Centre Cologne (ZKS Köln), University of Cologne, Cologne, Germany

Corresponding Author:

Prof. Oliver A. Cornely, MD, FECMM, FIDSA, FAAM, FACP
Department I for Internal Medicine, ECMM Excellence Center of Medical Mycology
University Hospital, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany
Tel. +49 221 478 85523
Fax +49 221 478 1421 445
E-mail: Oliver.cornely@uk-koeln.de

Summary

Candidemia epidemiology varies significantly by region, thus local data are essential for evidence-based decision-making in prophylaxis and treatment. Current management strategies are derived from large randomized controlled trials mostly executed in high-volume tertiary care centers. Results may not be entirely transferable to smaller hospitals. This study investigated epidemiology, diagnosis and treatment standards in six hospitals in the Cologne metropolitan area. We assessed adherence to the current guideline of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) using the EQUAL Candida Score of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM). Data were documented by trained medical students as part of an integrated research and teaching concept at the University of Cologne.

Between January 2014 to June 2017, 77 patients had candidemia, corresponding to an incidence of 0.2 cases/1000 admissions. While 55 patients were enrolled, 22 patients were excluded due to incompletely retrievable health records. Fluconazole-monotherapy was the preferred first-line treatment in cases with *C. albicans* infection (21/29). A CVC was present in 40 patients, and was removed in 17 (43%) during treatment. Overall mortality at 30 days was 44%. The maximum EQUAL Candida Score counts 22 points and, with a range of 8 to 14, patients reached a mean score of 9.9.

In summary, management of candidemia differed from current European recommendations. It remains unclear to what extent enhanced adherence would improve patient outcome. Larger prospective studies need to answer that question.

Keywords

Invasive Candida infection, invasive fungal disease, blood culture, EQUAL Candida Score

Introduction

Blood stream infections due to *Candida* species cause substantial morbidity and mortality¹⁻⁴. Candidemia is frequently associated with delayed or missed diagnosis, worsening outcome in severely ill patients. In particular, immunocompromised and critical care patients are affected^{5,6}. In Europe, at least 15 pathogenic *Candida* species are found in humans, but most *Candida* blood stream infections are caused by *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei*. Epidemiology varies significantly in different parts of the world, so that local data are of major importance for evidence based treatment decisions^{7,8}.

Known significant risk factors for candidemia are use of broad-spectrum antibiotics, immunosuppression, central vascular catheters (CVC), hemodialysis, mechanical ventilation, and surgery⁹⁻¹². National and international recommendations offer guidance on candidemia management^{2,13-16}, but high mortality rates suggest the best treatment strategy is yet to be found¹⁷⁻¹⁹.

Present treatments are derived from large randomized controlled trials (RCT), but individual management elements, e.g. central venous catheter removal, treatment duration, mandatory ophthalmoscopy, or indications for echocardiography were not primary endpoints in randomized trials. Moreover, large RCT are mostly performed in high volume tertiary care centers and results may not be entirely transferable to smaller hospitals.

Data from patients with candidemia were systematically documented by trained medical students as part of an integrated teaching and research concept at the University of Cologne. An important goal was to educate students in the practicalities of evidence-based medicine by familiarizing them with all steps from source data retrieval to literature search and manuscript drafting.

This study investigated epidemiology, diagnosis and treatment standards in six hospitals in the Cologne metropolitan area. We assessed adherence to the current guidelines of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the potential impact on outcomes using the EQUAL Candida Score of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM)²⁰.

Patients and Methods

Study design and setting

An audit of diagnostic and treatment decisions in patients with candidemia was conducted at six Cologne hospitals (214 to 420 beds) between August and October 2017. Five of the six participating hospitals are academic teaching hospitals associated with the University of Cologne or the private University Witten/Herdecke. Medical students (FBC, LK CK, CK, SK, HM, JHN, AR, and JR) were trained for documentation of source data, i.e. health records, and then performed retrospective chart reviews of patients who had at least one documented episode of candidemia between January 1st, 2014 and July 1st, 2017. Data were collected from electronic and paper based health records. Incomplete records that did not yield the minimum documentation requirements of first-line antifungal choice and treatment duration were excluded.

Data collection

The electronic case report form (eCRF) CandiReg used for documentation of all cases was designed in EFS Leadership 7.0 Version 1.2 (Questback, Cologne, Germany), accessible through www.clinicalsurveys.net. It contained data items for the assessment of quality in candidemia treatment. Quality indicators were defined as diagnostic (blood cultures, species identification, echocardiography, ophthalmoscopy) and treatment procedures (echinocandin use, transition to fluconazole after susceptibility testing, CVC removal) according to the EQUAL Candida Score (Table 1)^{19,20}. The maximum EQUAL Candida Score counts 22 points for CVC-carriers, while 19 for patients without a CVC.

Cases were identified through the shared laboratory information system of the hospitals. After medical students received training on the hospital information system by infection control personnel at each hospital they documented cases autonomously. To achieve standardized reporting by students, all eCRF records were double-checked by an infectious diseases physician for missing values or inconsistency, and queries were issued until resolved.

Teaching

The evaluation of results as well as the concept of the paper were part of a new teaching concept on scientific writing at the University of Cologne embedded into the Medical School Research Track. This part of the Cologne University curriculum provides interested students insights into biomedical and clinical research by a panel of elective courses. As a requirement, only students who had completed obligatory courses on clinical trials as well as evidence based medicine and a seminar on candidemia could participate. Nine students participated in this pilot project. After documentation of candidemia cases, a one-day course trained students in drafting an original manuscript on the basis of STROBE²¹. Sections of this draft were divided among students for further elaboration and OAC and SCM merged revised drafts thereafter.

Microbiology

Candida spp. were isolated from blood using the BactAlert3D™ (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) and the BD BACTEC™ FX (Becton Dickinson, Sparks, MD, USA) systems. The isolates were identified to species level using morphology on chromogenic agar plates (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) or the VITEK TWO System (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France), and were confirmed by MALDI-TOF mass spectrometry (MALDI-Biotyper™, Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany). Susceptibility to antifungal agents was determined using the VITEK TWO System (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

Statistical analyses

To calculate and analyze the incidence of candidemia, the number of candidemia episodes was obtained from the clinical microbiology laboratories computerized database, while admission numbers were obtained from the administrative databases of the respective hospitals.

Categorical variables are presented as numbers and percentages; they were compared using χ^2 or Fisher's exact test as appropriate. Continuous variables are presented as mean \pm SD or median and range; they were compared using Student's t test, Mann-Whitney test, or Kruskal-Wallis test, depending on normality assumption. A two-tailed *p*-value <0.05 was defined as statistically significant. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows (version 24.0, IBM SPSS Inc., Chicago, USA).

Results

Patients. Seventy-seven patients with candidemia were identified, corresponding to an incidence of 0.2 cases/1000 admissions. In 22 patients, incompletely retrievable files prohibited meaningful documentation. The following results refer to the 55 eligible patients (Figure 1).

The mean duration of hospitalization was 24.7 ± 28.2 days. Patients had a mean age of 66 years, and 52 (95%) patients had at least one comorbidity (Table 2). Most prevalent underlying diseases were hematologic or oncologic (42%), cardiovascular (38%), and diabetes mellitus (26%). Fifteen patients (27%) had extensive, mostly abdominal, surgery prior to candidemia. Mean time interval between surgery and candidemia was 40 days (range 0 to 120 days). Baseline patient characteristics did not differ between survivors and patients who died during the hospitalization.

Indicators for Candidemia Guideline Adherence

Diagnostic workup. In all cases, *Candida* were identified to species level. All isolates were tested for susceptibility. Echocardiography was performed in 33% and ophthalmoscopy in 2% of patients.

Treatment. *Candida albicans* caused the blood stream infection in 77% of cases. Among those, fluconazole monotherapy was given in 72% of cases for an average treatment duration of 14 days (range 0 to 35 days). Table 3 lists targeted treatment. Nine patients who did not receive empirical, nor targeted antifungal treatment died before or immediately after receipt of microbiological results. Five patients received combination or sequential therapy, mostly within the azole class, and infrequently by adding an echinocandin. *Candida glabrata* accounted for 18% of episodes and was the second most common pathogen. These patients received fluconazole (2), voriconazole (2), caspofungin (2), or amphotericin B (1) monotherapy.

The majority of patients (73%, n=40) had a CVC at candidemia diagnosis, and removal rate as source control measure was 43%. In most patients (n=37), the CVC was removed within 24 hours. Among CVC carriers, 11 patients died within a mean of 13 days (range 0 to 70 days). Out of those, five patients died within two days of diagnosis of blood stream infection.

Follow Up. Only two (3.6%) of the included patients had daily follow up blood cultures until first negative result.

Patients in our study had a mean score of 9.9 (range 8 to 14). Those without a central line reached a score of 8.9 (range 8 to 13). The mean score was higher in survivors (10.1, range 8 to 14) than in non-survivors (9.2, range 8 to 12) ($p=0.059$, Mann-Whitney-U-Test) (Figure 3).

Outcome. While 30 (54.5%) patients were alive at last contact, 25 (45.5%) patients died within 30 days after diagnosis of candidemia (43.6%) (Figure 2). Treating physicians attributed six deaths (10.9%) to candidemia.

Discussion

In this retrospective study in six Cologne hospitals overall candidemia incidence rate was 0.2/1000 admissions. This concurs with the reported general incidence of candidemia in Europe ranging from 0.2 to 0.8/1000 admissions²²⁻²⁴, and incidence data from Germany of 0.07 per 1000 patient days during 2006 to 2011²⁵. Species distribution was as expected^{25,26}.

While the majority of patients were alive at last contact, 25 (43.6%) patients died within 30 days after diagnosis of candidemia (Figure 2). These findings are in line with prior reports on overall mortality of around 46%^{1,3,22}. Treating physicians attributed death in 11% to *Candida* infection, while attributable mortality was described to be over 40%^{1,3}.

Our cohort patients were much older than in large RCT (mean age 69 vs. 56 years)²⁷⁻³⁰. These data support the assumption that not only the growing number of immunocompromised patients contributes to the increase of candidemia, but also changing demography^{22,31}.

While most published studies were performed at high-volume centers^{22,27-29,32}, our patients differ in risk factors. We report lower proportions of immunocompromised (3.6% vs. 53-55%), but higher proportions of patients with hematologic or oncologic malignancies compared to other studies (41.8% vs. 10%)^{22,27-29}. A third of our patients had undergone extensive, mostly abdominal surgery, and most patients had a CVC on the day of candidemia diagnosis.

Microbiological work-up closely followed current ESCMID recommendations including identification to species level and susceptibility testing.

ESCMID moderately supports a recommendation of echocardiography to exclude endocarditis¹³, but only one third of our cohort underwent echocardiography. In Spain a prospective cohort of 187 patients showed that at least 4.2% of all candidemia patients have *Candida* endocarditis. The latter is often clinically unanticipated and the authors highly recommend performance of echocardiography³⁵. Certainly, this is advisable in persistently positive blood cultures or in the presence of peripheral artery embolism.

Currently ophthalmoscopy is recommended in all candidemia patients, but in fact was done in a single patient only. Of note, none of our patients had clinical signs of eye involvement. Others have scrutinized the need for ophthalmoscopy^{36,37}. Low incidence, symptomatic nature and favorable outcome of ocular involvement, led to question the universal need for ophthalmoscopy in candidemia. Our data mirror that clinically driven approach.

Fluconazole was the initial treatment of choice in most patients, which clearly contrasts with the ESCMID guideline¹³. Such treatment decision is in line though with the US American guideline accepting fluconazole as alternative for those not critically ill and without prior azole exposure. Of note, this approach is graded as “weak recommendation” based on “low-quality evidence”².

An analysis of seven prospective randomized controlled trials for treatment of candidemia showed an association between CVC removal and decreased mortality³⁸. Yet, only observational studies are available for the evaluation of the effects of CVC removal, and results are heterogeneous³⁹⁻⁴¹. The ESCMID guideline based on moderate evidence strongly recommends removing indwelling lines¹³. In our patients, CVC removal rate was 43%. CVCs were pulled in survivors more frequently than in non-survivors. However, this difference was not statistically significant (47.8% vs. 35.3%, p=0.525). Among patients with retained CVC, five died within two days of candidemia diagnosis, two of these on the actual day of diagnosis, rendering it unlikely that CVC removal would have changed the course.

Along ESCMID and IDSA, follow-up blood cultures should be taken daily until negative to determine treatment duration. This was only performed in two patients. However, recommendation by both guidelines is moderate and based on expert opinion. Clinical routine differs from expert recommendation and necessity of daily blood cultures may be discussed.

Measured by EQUAL Candida Score guideline adherence was higher in survivors compared to non-survivors (Figure 3)²⁰. This score is a tool for quick and simple evaluation of guideline adherence. It is only applicable to patients with the intention to cure, but not to best supportive care situations. The EQUAL Candida Score aggregates and weighs diagnostic as well as therapeutic elements recommended for optimal management of candidemia^{2,13,37,38,42}. In a different invasive fungal disease, namely cryptococcosis the impact of guideline adherence on mortality was recently shown⁴³.

Greater adherence to current guidelines is desirable. One approach to increase guideline adherence is infectious diseases consultation. Now, this has been offered by infectious disease specialists of the central laboratory. Another approach is infectious diseases internships offered by the University of Cologne.

Limitations of this study are its retrospective nature, the small number of patients, a heterogeneous patient population as well as varying follow-up time and missing data. Non-retrievable files may confound with complex treatment courses. A further limitation is that there are no reference populations to compare our results to as adherence to current guidelines has not been assessed using the EQUAL Candida Score. Future studies with greater sample sizes are required to determine more reliably the association of the EQUAL Candida Score quantifying adherence to ESCMID guidance documents.

However, data collected in this study represent a real-life scenario of routine care and documentation. We combined our research goal with medical student education. By offering an active opportunity to practice clinical research and scientific writing. Ideally, the course will encourage participating students to use guidance documents when facing orphan diseases as practicing physicians.

We observed management of candidemia deviating from current ESCMID guidelines, but it remains unclear to what extent enhanced adherence would improve patient outcome. Larger prospective studies were suitable to answer that question.

Acknowledgements

The authors thank the staff of the contributing hospitals.

Funding

Not applicable

Transparency declarations

OAC is supported by the German Federal Ministry of Research and Education and the European Commission, and has received research grants from, is an advisor to, or received lecture honoraria from Actelion, Amplyx, Arsanis, Astellas, AstraZeneca, Basilea, Cidara, Da Volterra, Duke University (NIH UM1AI104681), F2G, Gilead, GSK, Janssen, Leeds University, Matinas, Medicines Company, MedPace, Menarini, Merck/MSD, Miltenyi, Paratek, Pfizer, PSI, Rempex, Roche, Sanofi Pasteur, Scynexis, Seres, Summit, Tetraphase, and Vical. FCK is supported by the Deutschlandstipendium of the German Federal Ministry of Research and Education. PK reports non-financial support from Merck/MSD, non-financial support from MedImmune and lecture honoraria from Astellas, outside the submitted work. HW has received research grants from, is an advisor to, or received lecture honoraria from the German Society for Hematology/Oncology, BeckmanCoulter, BrukerDaltonics, BioMérieux, Hologic, Siemens, BioMérieux, Cepheid, Hologic, iSense; r-biopharm, SpecificTechnologies. All remaining authors have declared no conflicts of interest.

References

1. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1172-1177.
2. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2016;62(4):e1-e50.
3. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Archives of internal medicine.* 1988;148(12):2642-2645.
4. Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2015;61(3):324-331.
5. Shorr AF, Wu C, Kothari S. Outcomes with micafungin in patients with candidaemia or invasive candidiasis due to *Candida glabrata* and *Candida krusei*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2011;66(2):375-380.
6. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005;41(9):1232-1239.
7. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans *Candida* spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2010;14(11):e954-966.
8. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017.
9. Wenzel RP. Nosocomial candidemia: risk factors and attributable mortality. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1995;20(6):1531-1534.
10. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2001;33(2):177-186.
11. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1829-1835.
12. Michalopoulos AS, Geroulanos S, Mentzelopoulos SD. Determinants of candidemia and candidemia-related death in cardiothoracic ICU patients. *Chest.* 2003;124(6):2244-2255.
13. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clinical Microbiology and Infection.* 2012;18:19-37.

14. Bow EJ, Evans G, Fuller J, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2010;21(4):e122-150.
15. Karthaus M, Ruping MJ, Cornely OA, et al. Current issues in the clinical management of invasive candida infections--the AGIHO, DMykG, OGMM and PEG web-based survey and expert consensus conference 2009. *Mycoses*. 2011;54(5):e546-556.
16. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, et al. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011;54(4):279-310.
17. Glockner A, Cornely OA. Candida glabrata--unique features and challenges in the clinical management of invasive infections. *Mycoses*. 2015;58(8):445-450.
18. Glockner A, Cornely OA. Practical considerations on current guidelines for the management of non-neutropenic adult patients with candidaemia. *Mycoses*. 2013;56(1):11-20.
19. Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Our 2014 approach to candidaemia. *Mycoses*. 2014;57(10):581-583.
20. Mellinghoff SC, Hoenigl M, Koehler P, et al. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUALity of Clinical Candidemia Management. *Mycoses*. 2018.
21. Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *International journal of surgery (London, England)*. 2014;12(12):1500-1524.
22. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127534.
23. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(4):317-322.
24. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1149-1155.
25. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2013;18(24).
26. Borg-von Zepelin M, Kunz L, Ruchel R, Reichard U, Weig M, Gross U. Epidemiology and antifungal susceptibilities of *Candida* spp. to six antifungal agents: results from a surveillance study on fungaemia in Germany from July 2004 to August 2005. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(2):424-428.
27. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *The Lancet*. 2007;369(9572):1519-1527.
28. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(7):883-893.

29. Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;48(12):1676-1684.
30. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *The New England journal of medicine*. 2002;347(25):2020-2029.
31. Luzzati R, Cavinato S, Deiana ML, Rosin C, Maurel C, Borelli M. Epidemiology and outcome of nosocomial candidemia in elderly patients admitted prevalently in medical wards. *Aging clinical and experimental research*. 2015;27(2):131-137.
32. Cornely OA, Vazquez J, De Waele J, et al. Efficacy of micafungin in invasive candidiasis caused by common *Candida* species with special emphasis on non-albicans *Candida* species. *Mycoses*. 2014;57(2):79-89.
33. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical microbiology reviews*. 2007;20(1):133-163.
34. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(3):311-320.
35. Fernandez-Cruz A, Cruz Menarguez M, Munoz P, et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2015;34(8):1543-1549.
36. Vena A, Muñoz P, Padilla B, et al. Is routine ophthalmoscopy really necessary in candidemic patients? *PLoS ONE*. 2017;12(10):e0183485.
37. Munoz P, Vena A, Padilla B, et al. No evidence of increased ocular involvement in candidemic patients initially treated with echinocandins. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2017;88(2):141-144.
38. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;54(8):1110-1122.
39. Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2010;29(2):223-229.
40. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(3):295-303.
41. Shaked H, Paul M, Bishara J. Catheter extraction does not improve survival in candidemia, or does it? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(11):1347-1348; author reply 1348-1350.
42. Cuénca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18 Suppl 7:9-18.

43. Spec A, Olsen MA, Raval K, Powderly WG. Impact of Infectious Diseases Consultation on Mortality of Cryptococcal infection in Patients without HIV. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(5):558-564.

Table 1. EQUAL Candida Score²⁰

Quality indicator	ESCMID/IDSA Guidance		Score	
	Strength of recommendation	Level of Evidence	Patients with CVC	Patients without CVC
Initial blood culture (40 mL) ^{2,42}	Essential	n/a	3	3
Species identification ^{2,42}	Essential	n/a	3	3
Susceptibility testing ^{2,42}	Recommended	I ⁴² /III ²	2	2
Echocardiography ^{2,13}	B	II	1	1
Ophthalmoscopy ^{13,37}	B	II ¹³ /III ²	1	1
Echinocandin treatment ^{2,13}	A	I	3	3
Step down to fluconazole depending on susceptibility result ^{2,13}	B	II	2	2
Treatment for 14 days after first negative follow-up culture ^{2,13}	A ² /B ¹³	II	2	2
CVC removal ^{2,13,38} ≤ 24 hours from diagnosis > 24 < 72 hours from diagnosis	A	II	3 2	n/a
Follow-up blood culture (at least one per day until negative) ^{2,13}	B	III	2	2
Maximum score			22	19

A – Strong recommendation, B – Moderate recommendation; I – Evidence from at least 1 properly designed randomized controlled trial, II – Evidence from at least 1 well designed clinical trial, without randomization, from cohort or case-control analytic studies; from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments, III – Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies or reports of expert committees.

Table 2. Patient characteristics

	All N=55	Survivors N=30	Deceased N=25
Demographic			
Sex			
Female	52.7% (29)	60.0% (18)	44.0% (11)
Male	47.3% (26)	40.0% (12)	56.0% (14)
Age > 70 years	56.3% (31)	53.3% (16)	60.0% (15)
Time of hospitalization (days)	24.7 ± 28.2 (47/55)	29.3 ± 32.8 (27/30)	14.5 ± 3.6 (20/25)
ICU	35.2% (19/54)	34.5% (10/29)	36.0% (9)
Underlying disease			
Major surgery	27.3% (15)	30.0% (9)	24.0% (6)
Abdominal	11	8	3
Non-abdominal	4	1	3
Trauma	5.5% (3)	6.7% (2)	4.0% (1)
Hematology/Oncology	41.8% (23)	36.7% (11)	48.0% (12)
Solid organ transplantation	1.8% (1)	3.3% (1)	(0)
Immunosuppression due to other disorder	3.6% (2)	3.3% (1)	4.0% (1)
Alcoholism / alcohol use disorder	5.5% (3)	6.7% (2)	4.0% (1)
Chronic cardiovascular disease	38.2% (21)	33.3% (10)	44.0% (11)
Chronic pulmonary disease	12.7% (7)	10.0% (3)	16.0% (4)
Chronic renal disease	9.1% (5)	3.3% (1)	16.0% (4)
Chronic liver disease	1.8% (1)	3.3% (1)	(0)
Diabetes mellitus	25.5% (14)	30.0% (9)	20.0% (5)
No risk factor identified	5.5% (3)	3.3% (1)	8.0% (2)
CVC information			
Patients with CVC	80.0% (40/50)	79.3% (23/29)	81.0% (17/21)
Removal after diagnosis	42.5% (17/40)	47.8% (11/23)	35.3% (6/17)
Diagnostic procedure			
Echocardiography	33.4% (18/54)	40.0% (12)	24.0% (6)
Ophthalmoscopy	1.9% (1/54)	3.3% (1)	(0)
Susceptibility testing	100% (55/55)	100% (30)	100% (25)
Follow-Up blood cultures	3.6% (2/55)	6.7% (2)	(0)

Table 3. Treatment of patients with candidemia

Pathogen	Frequency n (%)	Duration of treatment (days)	Drug	Patient number
<i>C. albicans</i>	39 (70.9)	14.0 (0/35)	Monotherapy with	
			Fluconazole	21
			Voriconazole	2
			Caspofungin	1
			Combination* treatment with echinocandin	1
<i>C. glabrata</i>	10 (18.2)	13.0 (1/24)	w/o echinocandin	4
			Monotherapy with	
			Fluconazole	2
			Voriconazole	2
			Caspofungin	2
<i>C. parapsilosis</i>	1 (1.8)	8 (8/8)	Amphotericin B	1
			Combination* treatment with echinocandin	1
			Combination* treatment w/o echinocandin	1
<i>C. krusei</i>	1 (1.8)	9 (9/9)	Monotherapy with	
All <i>Candida</i> spp.	55 (100)	13.3 (0/35)	Fluconazole	24
			Voriconazole	4
			Caspofungin	3
			Amphotericin B	1
			Combination* treatment with echinocandin	2
			w/o echinocandin	5

* Either concomitant or sequential

Figures

Figure 1. Study flow chart

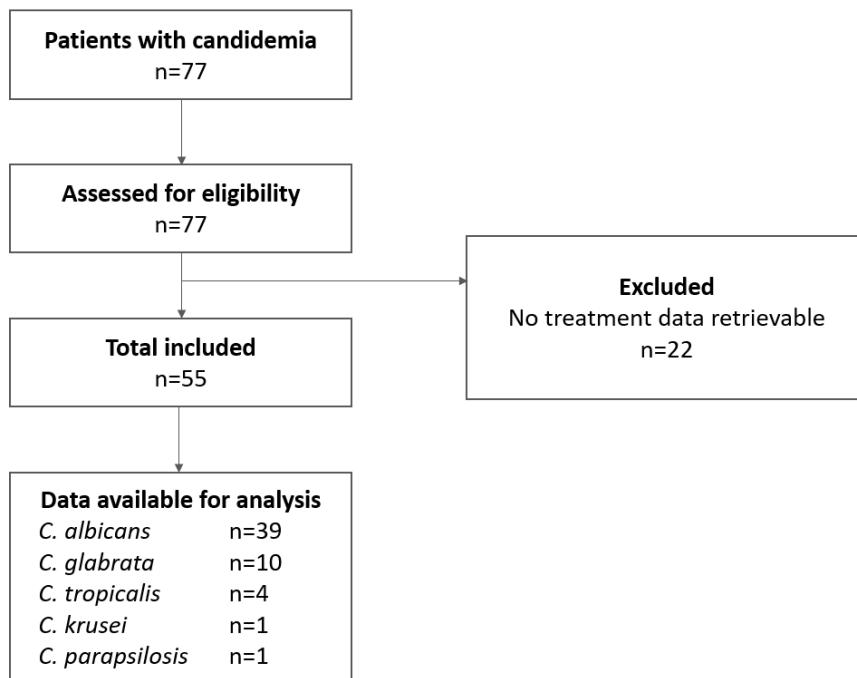


Figure 2. Patient survival after onset of candidemia (Kaplan-Meier analysis)

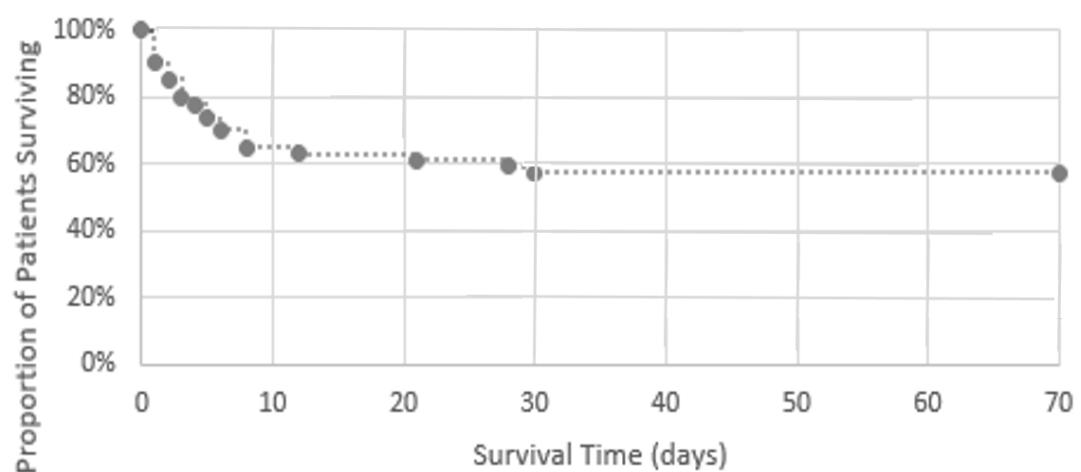
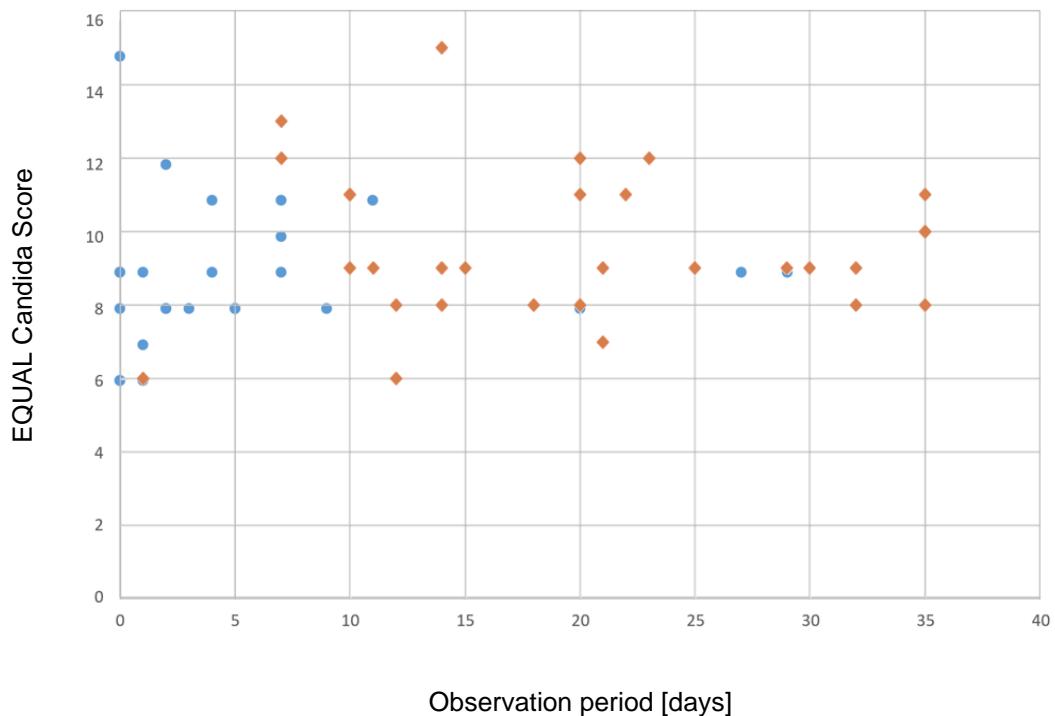


Figure 3. EQUAL score in survivors (orange) and non-survivors (blue). Mean score was higher in survivors (10.1, range 8 to 14) than in non-survivors (9.2, range 8 to 12) ($p=0.059$, Mann-Whitney-U-Test)



4 Diskussion

Die Kernelemente dieser Arbeit waren die zuschreibbare Letalität der Candidämie nach Einführung der Echinocandine sowie die Leitlinienadhärenz in der Therapie der Candidämie gemessen am „*EQUAL Candida Score*“. Zusätzlich ermittelten wir demographische Merkmale sowie zur Candidämie prädisponierende Begleiterkrankungen der Patientenkollektive, Inzidenz- und Resistenzraten sowie die Häufigkeitsverteilung der einzelnen *Candida species*. Zur Evaluierung möglicher krankenhausbezogener Unterschiede der oben genannten Merkmale untersuchten wir sowohl das Patientenkollektiv in einem Krankenhaus mit Maximalversorgung (Uniklinik Köln), als auch das in sechs Krankenhäusern in Köln mit niedrigerer Versorgungsstufe.

Inzidenzen und prädisponierende Faktoren der Candidämie

Die Inzidenz der Candidämie betrug in unseren Studien 0,6/1.000 Krankenhausaufnahmen in der Uniklinik Köln und 0,2/1.000 Krankenausaufnahmen in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe und deckt sich mit der Inzidenz, die in anderen europäischen Studien beschrieben wurde ¹¹.

In Krankenhäusern mit höherer Versorgungsstufe konnte in europäischen Beobachtungsstudien eine höhere Inzidenz der Candidämie ermittelt werden als in Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe ¹¹. Auch in unseren Studien war die Inzidenz der Candidämie in der Uniklinik Köln höher als in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe. Ursächlich dürften neben komplexeren Operationen sowie schwereren Begleiterkrankungen in einem Krankenhaus mit Maximalversorgung die höhere Bettenkapazität der Intensivstationen sein. Entsprechend war der Anteil der Fallpatienten auf der Intensivstation in der Uniklinik Köln doppelt so hoch wie in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe (70% vs. 35%).

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Candidämie war in unseren Studien höher als in früheren großen randomisierten Studien zwischen 2002 und 2009 (62 und 69 Jahre vs. 54 bis 58 Jahre). Damit bestätigen unsere Studien den bekannten steigenden Altersgipfel der Patienten mit Candidämie. Die Gründe sind vor allem die im Rahmen des demographischen Wandels veränderte Altersstruktur, die Prädisposition älterer Patienten zur Candidämie sowie die zunehmend intensivere Therapie älterer Patienten ^{18,22,148}.

Die Prädisposition der Patienten auf einer Intensivstation für eine Candidämie konnte in europäischen und internationalen Studien beobachtet werden ^{9,11,149}. Die Jahresinzidenz der Candidämie auf europäischen Intensivstationen war in zahlreichen Studien zwischen 1990 und 2019 durchschnittlich zehnfach erhöht gegenüber Normalstationen (5,5 vs. 0,52 pro 1.000 Aufnahmen) ¹¹. Auch in unseren Studien lag insbesondere in der Uniklinik Köln ein hoher Anteil der Patienten mit Candidämie auf Intensivstationen (70%). Die Gründe hierfür sind neben der meist schweren Grunderkrankung der Patienten auf der Intensivstation unter anderem der dort vermehrte Einsatz zur Candidämie prädisponierenden Interventionen ^{150,151}.

Ein zentralvenöser Zugang zählt zu den führenden Risikofaktoren der Candidämie ¹⁵⁰⁻¹⁵². Mindestens 70% der nicht-neutropenischen Patienten mit Candidämie haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen zentralen Venenkatheter ¹⁵. In der Uniklinik Köln sowie in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe hatten jeweils 97% und 80% der Patienten mit Candidämie einen zentralen Venenkatheter gegenüber nur 35% der Kontrollpatienten in der Uniklinik Köln. Entsprechend bestätigen unsere Studien das Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters als signifikanten Risikofaktor der Candidämie ($p < 0.001$).

Eine Metaanalyse von 34 Studien aus den Jahren 1993 bis 2015 sowie weitere Beobachtungsstudien identifizierten die mechanische Beatmung als Risikofaktor der Candidämie ^{150,153,154}. In der Uniklinik Köln benötigte ein hoher Anteil der Fallpatienten eine mechanische Beatmung (56%). Allerdings benötigten fast ebenso viele der Kontrollpatienten eine mechanische Beatmung (50%). Entsprechend lässt sich die mechanische Beatmung in unserer Studie nicht als signifikanter Risikofaktor der Candidämie ableiten.

Unter 145.030 Patienten mit einer malignen Tumorerkrankung aus 13 Zentren der „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ zwischen 2015 und 2019 betrug die Inzidenz der Fungämie (hauptsächlich Candidämie) 0,23%⁵². Onkologische bzw. hämato-onkologische Erkrankungen und ihre immunsuppressive Therapie sind führende Risiken für eine Candidämie^{5,8,52,153}. In unseren Studien war sowohl in der Uniklinik Köln als auch in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe eine onkologische bzw. hämato-onkologische Erkrankung die häufigste Begleiterkrankung der Patienten mit Candidämie (42%).

Patienten mit einem gastrointestinalen Tumor sind besonders prädisponiert für eine Candidämie⁵², unter anderem aufgrund des hohen Risikos einer invasiven Candidiasis im Rahmen einer abdominellen Operation¹⁵⁵. In unserer Studie in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe ließ sich die Candidämie in 27,3% der Fälle mit einer vorhergehenden Operation assoziieren, davon in 73% der Fälle mit einer Operation im Bereich des Abdomens.

In der Uniklinik Köln hatten 21% der Fallpatienten eine chronische Lebererkrankung gegenüber nur 6% der Kontrollpatienten. In den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe ließ sich allerdings nur ein einzelner Fall einer chronischen Lebererkrankung mit einer Candidämie assoziieren. Auch in großen randomisierten Studien zählte die chronische Lebererkrankung nicht zu den wesentlichen Risikofaktoren bzw. Begleiterkrankungen einer Candidämie^{87,156,157}. Studien mit dem Einschlusskriterium einer Leberzirrhose zeigten allerdings besonders für kritisch kranke Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose eine hohe Anfälligkeit für eine invasive Candidiasis bzw. Candidämie¹⁵⁸⁻¹⁶². Neben den bekannten Risikofaktoren ließ sich eine gastrointestinale Blutung mit der Entstehung einer invasiven Candidiasis bzw. Candidämie assoziieren^{159,160}. In einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie war eine gastrointestinale Endoskopie unabhängiger Risikofaktor der Candidämie bei Patienten mit einer Leberzirrhose¹⁶³. Die spontane Peritonitis ist eine schwere Komplikation der Leberzirrhose¹⁶⁴. Eine im Jahr 2016 veröffentlichte Studie untersuchte 205 Fälle einer spontanen Peritonitis. Bei 20 dieser Fälle handelte es sich um eine hauptsächlich durch *Candida* species verursachte spontane fungale Peritonitis, eine Erkrankung mit hoher Mortalität¹⁶⁵.

***Candida* species-Verteilung**

In der Studie der Uniklinik Köln ließen sich insgesamt 113 *Candida*-Isolate detektieren. *C. albicans* war die am häufigsten isolierte *Candida* species (57%), gefolgt von *C. glabrata* (17%), *C. tropicalis* (9%), *C. parapsilosis* (9%), *C. krusei* (3%) und weiteren seltenen non-*albicans* species. In den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe zeigte sich eine ähnliche Häufigkeitsverteilung, allerdings wurden mit Ausnahme von *C. glabrata* kaum non-*albicans* species isoliert (*C. glabrata* 18,2%; *C. parapsilosis* 1,8%; *C. krusei* 1,8%). Die Rangordnung der *Candida* species in den beiden Studien stimmt mit der in anderen europäischen Studien beschriebenen Rangordnungen überein^{17,24,25}.

Verglichen mit einer Studie an der Uniklinik Köln mit einem Patientenkollektiv aus den Jahren 1997 und 2001, welche die zuschreibbare Letalität der Candidämie vor Einführung der Echinocandine ermittelte, zeigte sich in unserer Studie an der Uniklinik Köln eine steigende Inzidenz der non-*albicans* species¹⁶⁶. Diese stieg international in den letzten Jahrzehnten an und überstieg in Nord- und Lateinamerika sowie im Raum Asien-Pazifik den Anteil der *C. albicans*-Isolate¹⁹. In der paneuropäischen ECMM *Candida* III-Studie lag der durchschnittliche Anteil der *C. albicans*-Isolate ebenso bei <50% (47,1%) der ermittelten *Candida* species¹⁷. In unseren Studien betrug der Anteil der *C. albicans*-Isolate weiterhin >50%. Dieser deckt sich mit dem Anteil der *C. albicans*-Isolate, der in anderen zentral- und nordeuropäischen Zentren beschrieben wurde^{17,24,25}. Analog zu der ECMM *Candida* III-Studie konnten wir in der Uniklinik Köln neben den hauptsächlich detektierten non-*albicans* species in 2% der Fälle *C. dubliniensis* nachweisen¹⁷.

Ursächlich für die höhere Inzidenz der non-*albicans* species in der Uniklinik Köln gegenüber den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe könnte unter anderem der in der Uniklinik Köln höhere Anteil intensivpflichtiger Fallpatienten sein. Vor allem *C. parapsilosis*-Isolate korrelierten mit einem Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. den dort notwendigen Interventionen, insbesondere zentrale Venenkatheter und parenterale Ernährung^{167,168}. Außerdem

zeigte sich ein Zusammenhang zwischen non-*albicans* species und hämato-onkologischen Patienten, welcher sich durch einen Selektionsdruck im Rahmen der höheren Antimykotika-Exposition erklären lässt^{52,169-171}. Entsprechend könnte die höhere Prävalenz hämato-onkologischer Patienten in einem Krankenhaus mit Maximalversorgung zusätzlich den höheren Anteil der non-*albicans* species in der Uniklinik Köln begründen.

In den letzten Jahren ließ sich zunehmend *C. auris* in Europa isolieren. Die „European Centre for Disease Prevention and Control“ berichteten von 27 *C. auris*-Isolaten in Deutschland zwischen 2013 und 2021³⁵. In unseren Studien wurden weder in der Uniklinik Köln noch in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe *C. auris*-Isolate detektiert.

Resistenz gegenüber Echinocandinen

In Studien zeigte sich eine geringe Inzidenz Echinocandin-resistenter *Candida* species^{17,19,84,172}. In der paneuropäischen ECMM *Candida* III-Studie waren nur 9 der 399 (2,3%) untersuchten *Candida*-Isolate resistent gegenüber einem Echinocandin¹⁷. In weltweiten Studien konnte eine ähnliche Inzidenz ermittelt werden^{19,122,172}.

Verglichen damit war in unserer Studie in der Uniklinik Köln ein höherer Anteil der untersuchten *Candida* species resistent gegenüber einem Echinocandin (6/113 (5,3%)). Nennenswert ist, dass es sich dabei überwiegend (5/6) um *C. parapsilosis* handelte. Aufgrund eines intrinsischen Polymorphismus der FKS-Gene sind *C. parapsilosis*-Isolate weniger sensibel gegenüber Echinocandinen¹³⁵. Die zur Lyse der *C. parapsilosis*-Isolate erforderliche minimale Hemmkonzentration der Echinocandine war in zahlreichen Studien *in vitro* höher als bei anderen *Candida* species^{136,173-175}. In der IDSA-Leitlinie aus dem Jahr 2009 wurde daher Fluconazol zur Therapie der Candidämie durch *C. parapsilosis* empfohlen¹⁷⁶. In klinischen Studien waren die Echinocandine anderen Antimykotika in der Therapie der Candidämie durch *C. parapsilosis* allerdings nicht unterlegen^{89,90,177,178}.

In den aktuellen Leitlinien der ESCMID sowie der IDSA werden daher die Echinocandine zur Initialtherapie der Candidämie empfohlen^{14,15}. Auch in unserer Studie war die Candidämie durch *C. parapsilosis* trotz der hohen in-vitro-Resistenz mit einer niedrigeren Letalität assoziiert als die Candidämie durch *C. albicans* und *C. tropicalis* (33% vs. 44% und 38%).

Eine im Jahr 2022 veröffentlichten Studie aus der Volksrepublik China an insgesamt 2.523 *C. parapsilosis*-Isolaten korrelierte vor allem auf Intensivstationen detektierte *C. parapsilosis*-Isolate mit einer hohen minimalen Hemmkonzentration gegenüber Echinocandinen¹²⁴. *C. parapsilosis* war in großen randomisierten Studien insbesondere ursächlich für eine persistierende oder rezidivierende Candidämie^{89,90,178}. Der Grund hierfür könnte ihre Fähigkeit sein auf belebtem wie auch unbelebtem Material zu wachsen und Biofilme aufzubauen, insbesondere auf zentralen Venenkathetern^{110,179}. Ebenso ließen sich Echinocandin-resistente *C. parapsilosis*-Isolate mit Durchbruchinfektionen assoziieren, vor allem im Rahmen einer prophylaktischen Therapie mit Micafungin bei hämato-onkologischen Patienten^{124,139,140,142}. Gründe für das erhöhte Auftreten resistenter *C. parapsilosis*-Isolate in unserer Studie könnten die hohe Prävalenz zentraler Venenkatheter, intensivmedizinischer Maßnahmen und onkologischer sowie hämato-onkologischer Grunderkrankungen an der Uniklinik Köln sein.

In den letzten Jahren ließen sich weltweit Echinocandin-resistente *C. parapsilosis*-Isolate nachweisen, die auf erworbene spezifische Mutationen der FKS-Gene zurückgeführt wurden^{17,124,137,138}. Ein Grund könnte der Selektionsdruck im Rahmen des erhöhten Echinocandin-Gebrauchs sein¹²⁴. Vor dem Hintergrund der ebenso weltweit im Rahmen von lokalen Ausbrüchen nachgewiesenen Fluconazol-resistenten *C. parapsilosis*-Isolate besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung multiresistenter *C. parapsilosis*-Isolate mit sehr eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten¹¹¹⁻¹¹⁸. In der im Jahr 2023 veröffentlichten ECMM *Candida* III-Studie konnte ein sowohl Fluconazol- als auch Echinocandin-resistentes *C. parapsilosis*-Isolat mit bisher unbekannter Mutation des FKS1-Gens ermittelt werden¹⁷. In China konnte ein pan-Echinocandin- als auch Fluconazol-resistentes *C. parapsilosis*-Isolat nachgewiesen werden¹²⁴. Echinocandin-resistente *C. parapsilosis*-Isolate sind selten^{17,19}. Unsere Studie untermauert allerdings eine zunehmende Resistenzentwicklung für diese Spezies, vor allem bei kritisch kranken und onkologischen Patienten¹². Die aktuelle ESCMID-Leitlinie empfiehlt ausdrücklich

die Beachtung der lokalen Resistenzlage in der Therapie der durch *C. parapsilosis* verursachten Candidämie¹⁴.

In den letzten Jahrzehnten ließen sich vor allem in den USA sowie in Japan Echinocandin-resistente *C. glabrata*-Isolate nachweisen^{130,132,180,181}. In Europa zeigte sich ein breites Wirkspektrum der Echinocandine gegenüber *C. glabrata*^{17,132}. In der ECMM *Candida* III-Studie waren nur 2 der 399 (0,5%) ermittelten *C. glabrata*-Isolate resistent gegenüber einem Echinocandin¹⁷. Unsere Studie konnte ausschließlich Echinocandin-sensible *C. glabrata* species nachweisen und belegt somit die niedrige Resistenzlage der *C. glabrata*-Isolate gegenüber Echinocandinen in Europa¹⁷.

C. tropicalis betrifft vor allem hämato-onkologische Patienten und war in Studien insbesondere in diesem Patientenkollektiv mit hoher Virulenz und Letalität assoziiert¹⁸²⁻¹⁸⁴. Eine Studie aus dem Jahr 2020 untersuchte 15 Fälle einer Candidämie mit Echinocandin-resistenten *C. tropicalis*-Isolaten. Sie fand eine Korrelation mit hämato-onkologischen Patienten, Durchbruchinfektionen bzw. vorhergehender Echinocandin-Exposition sowie mit erworbenen Mutationen der FKS-Gene¹⁸⁵. Echinocandin-resistente *C. tropicalis*-Isolate sind weltweit selten^{17,19,186}. In unserer Studie ließ sich ein resistentes *C. tropicalis*-Isolat nachweisen. Eine latente Gefahr durch resistente *C. tropicalis*-Isolate besteht¹⁸⁷. Die spezifischen Mutationen resistenter *C. tropicalis*-Isolate hatten keinen Einfluss auf die minimale Hemmkonzentration der Azole und Polyene, den therapeutischen Alternativen¹⁸⁵. Die schnelle Detektion Echinocandin-resistenter *C. tropicalis*-Isolate mittels Sensitivitätstestung ermöglicht die frühe gezielte Therapie und ist maßgeblich für den Therapieerfolg¹⁸⁵.

Die Therapie der Candidämie ist aufgrund des zunehmenden Auftretens multiresistenter *Candida* species kompliziert, insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Zahl antimykotischer Substanzklassen¹². Der hohe Anteil Echinocandin-resistenter *Candida* species (5,3%) in unserer Studie betont die Notwendigkeit der konsequenten und frühen Sensitivitätstestung^{14,15}. Trotz ihres ähnlichen Wirkmechanismus zeigte sich ein unterschiedliches Wirkspektrum der einzelnen Echinocandine gegenüber *Candida*-Isolaten mit und ohne Mutationen der FKS-Gene^{17,188}. Somit ist eine individuelle Sensitivitätstestung für Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin für die optimale Therapie der Candidämie unerlässlich. Der evidenzbasierte Einsatz der Antimykotika durch ein *Antifungal Stewardship* könnte zur Minimierung des Selektionsdrucks resistenter *Candida* species und damit zur Verzögerung der Resistenzentwicklung führen^{18,189,190}.

Gesamtsterblichkeit und zuschreibbare Sterblichkeit der Candidämie

Die Gesamletalität der Fallpatienten in der Uniklinik Köln und in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe betrug jeweils 43% und 45,5% und deckt sich mit der Gesamletalität der Patienten mit Candidämie, die in zahlreichen anderen Studien beschrieben wurde^{11,191-197}. Die Gesamletalität der Candidämie eignet sich nur eingeschränkt zur Beurteilung der Effizienz eines Antimykotikums, da sie neben dem gewählten Studiendesign insbesondere durch die Schwere der Begleiterkrankungen der Patienten beeinflusst wird¹⁹⁸.

In prospektiven randomisierten Studien mit größerem Patientenkollektiv war die Letalität der Candidämie deutlich geringer als in unserer Studie^{90,199,200}. Dies könnte durch die multiplen Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studien mit entsprechend weniger komplex erkrankten Patienten begründet sein und zur Unterschätzung der zuschreibbaren Letalität der Candidämie in einem repräsentativen Patientenkollektiv führen²⁰¹. Eine paneuropäische Metaanalyse an 107 Studien zeigte eine hohe Varianz der Gesamletalität der Patienten mit Candidämie (24%-83%)¹¹.

Fall-Kontroll-Studien können den verzerrenden Einfluss der unterschiedlich schweren Begleiterkrankungen der Studienteilnehmer ausgleichen und ermöglichen eine genauere Schätzung der zuschreibbaren Letalität der Candidämie¹⁹⁸. Wir orientierten uns in unserer Fall-Kontroll-Studie in der Uniklinik Köln an dem Studiendesign von Wey et al. und Gudlaugsson et al. aus den Jahren 1988 und 2003 an der „University of Iowa Hospitals & Clinics“ und ermöglichen so einen Vergleich der Effizienz der Echinocandine gegenüber Amphotericin B und Fluconazol in der Therapie der Candidämie^{7,8}. In unserer Studie wurde in 96% der Fälle ein Echinocandin zur Therapie der Candidämie eingesetzt und die zuschreibbare Letalität der Candidämie betrug 26% und war niedriger als bei Wey et al. und Gudlaugsson et al. (jeweils

38% und 49%), welche leitliniengerecht jeweils hauptsächlich Amphotericin B und Fluconazol einsetzten^{7,8}. Bemerkenswert ist, dass vor allem das bessere Gesamtüberleben der Fallpatienten zur niedrigeren zuschreibbaren Letalität der Candidämie in unserer Studie führte; die Letalitätsraten der Kontrollpatienten waren im Vergleich mit den vorgenannten Studien ähnlich (17%²⁰² vs. 19%⁷ vs. 12%⁸). Dies gewinnt vor dem Hintergrund der höheren Anzahl an Komorbiditäten der Fallpatienten in unserer Studie zusätzlich an Relevanz.

In unserer Studie in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe wurde anders als in der Uniklinik Köln hauptsächlich Fluconazol zur Therapie der Candidämie eingesetzt und die Gesamletalität der Fallpatienten war trotz der geringeren Anzahl kritisch kranker Patienten höher als in unserer Studie in der Uniklinik Köln.

Somit könnte unsere Studie in der Uniklinik Köln die Überlegenheit der Echinocandine gegenüber Fluconazol und Amphotericin B in der Therapie der Candidämie untermauern^{90,199}. Eine kürzlich erschienene Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahr 2022 konnte mit 28,4% ebenso eine im Vergleich zu Wey et al. und Gudlaugsson et al. niedrigere zuschreibbare Letalität der Candidämie nach Einführung der Echinocandine berichten und steht im Einklang mit unseren Ergebnissen¹⁹⁴.

Vergleich Echinocandine mit Fluconazol und Amphotericin B

Echinocandine haben in der Therapie der Candidämie eine überlegene Wirksamkeit. Anidulafungin führte in einer großen prospektiven randomisierten Studie aus dem Jahr 2007 sowie in späteren Subanalysen zu einem höheren Therapieerfolg als Fluconazol in der Therapie der Candidämie^{79,90}. In einer Metaanalyse von sieben großen randomisierten Studien korrelierte die Therapie der Candidämie mit einem Echinocandin mit einem besseren Überleben als die Therapie mit Fluconazol und Amphotericin B⁶⁶. In einer Metaanalyse von insgesamt dreizehn großen randomisierten Studien und 3.528 untersuchten Patienten mit invasiver Candidiasis waren die Echinocandine in 98% der Fälle sowohl Fluconazol als auch Amphotericin B in der Therapie der Candidämie überlegen⁷⁵. In einer weiteren Metaanalyse aus dem Jahr 2021 korrelierte die Therapie der Candidämie mit einem Echinocandin mit einem höheren Überleben als die mit Amphotericin B¹²². In der kürzlich veröffentlichten multinationalen ECMM *Candida* III-Studie führten die Echinocandine in der Initialtherapie der Candidämie ebenso zu einem höheren Überleben als andere Antimykotika¹⁹¹.

Die Gründe für den höheren Therapieerfolg der Echinocandine in der Therapie der Candidämie sind vielfältig und beinhalten insbesondere gegenüber Amphotericin B die gute Verträglichkeit und die damit verbundenen selteneren Therapieabbrüche und gegenüber Fluconazol das breitere Wirkspktrum gegenüber *Candida* species, die Wirksamkeit gegen Biofilme, sowie die schnell erreichte Fungizidie^{87,203-205}. Ein weiterer Vorteil könnte der insbesondere bei Echinocandinen nachgewiesene post-antifungale Effekt sein, der die fortbestehende bzw. prolongierte antimykotische Wirkung über das Dosierungsintervall hinaus beschreibt²⁰⁶.

Neben der geringen Wirksamkeit der Echinocandine im Augeninneren, zentralen Nervensystem und Urogenitaltrakt wird vor allem die eingeschränkte *in vitro*-Aktivität gegenüber *C. parapsilosis* als Nachteil der Echinocandine angeführt^{75,173,174,176}. In unserer Studie in der Uniklinik Köln war die zuschreibbare Letalität der Candidämie niedriger als bei Gudlaugsson et al. trotz der in unserer Studie hohen Anzahl *in vitro* Echinocandin-resistenter *C. parapsilosis*-Isolate (50%) gegenüber vollständiger Fluconazol-Sensibilität der *C. parapsilosis*-Isolate bei Gudlaugsson et al.⁸. Demnach könnte unsere Studie in der Uniklinik Köln die Daten zahlreicher klinischer Studien sowie einer Metaanalyse untermauern, dass Echinocandine gegenüber Fluconazol in der Therapie der Candidämie durch *C. parapsilosis* nicht unterlegen sind^{89,90,177,178,207}.

Der „Patient Clinical Complexity Level“ (PCCL) quantifiziert über ein Punktesystem (0-6) die Gesamtheit der Nebendiagnosen bzw. Komplikationen eines Patienten und ermöglicht so einen direkten Vergleich des Risikoprofils gegenüber dem anderer Patienten²⁰⁸. Wir führten eine Subanalyse der Patienten mit einem PCCL von 5-6 (kritisch krank) und 3-4 (weniger komplex krank) durch. Die zuschreibbare Letalität der Candidämie der weniger komplex kranken Patienten war deutlich höher als bei kritisch kranken Patienten (30% vs. 8%). Ein Grund hierfür dürfte sein, dass nicht die Candidämie, sondern die schweren Begleiterkrankungen bzw. Komplikationen zum Versterben kritisch kranker Fallpatienten wie auch Kontrollpatienten führten und die zuschreibbare Letalität der Candidämie infolgedessen niedrig war. In der oben genannten Metaanalyse von sieben großen randomisierten Studien korrelierte die Therapie mit Echinocandinen bei kritisch kranken Patienten mit keinem besseren Überleben⁶⁶. Ursächlich könnten ebenso wie in unserer Studie die den Krankheitsverlauf beeinflussenden schweren Begleiterkrankungen sowie Komplikationen kritisch kranker Patienten gewesen sein.

Neue Antimykotika

Ein Nachteil der Echinocandine ist unter anderem die Notwendigkeit der täglichen intravenösen Gabe, die in der multinationalen ECMM *Candida* III-Studie mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt korrelierte¹⁹¹. Das neue Echinocandin Rezafungin könnte dieses Problem umgehen²⁰⁹⁻²¹².

Rezafungin besitzt eine lange Halbwertszeit (>80h), weswegen die wöchentliche Gabe ausreichend für therapeutische Wirkspiegel ist^{211,213}. In randomisierten Phase-II- und Phase-III-Studien war Rezafungin Caspofungin in der Therapie der invasiven Candidiasis nicht unterlegen und wies ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil auf²¹⁴. Entsprechend könnte Rezafungin bei Patienten mit Candidämie die frühere Entlassung aus dem Krankenhaus ermöglichen.

Eine Alternative ist Ibrexafungerp, das seit 2021 zur antimykotischen Therapie der vulvovaginalen Candidose zugelassen ist, und sowohl gegenüber Fluconazol-resistenten *Candida* species als auch gegenüber Echinocandin-resistenten *Candida*-Isolaten mit Mutationen der FKS-Gene sowie gegenüber Echinocandin-resistenten *C. glabrata*- und *C. auris*-Isolaten wirksam ist^{211,215-219}. Ein weiterer Vorteil ist die hohe orale Bioverfügbarkeit von Ibrexafungerp^{220,221}.

In einer Phase-II-Studie war Ibrexafungerp Fluconazol in der Deeskalationstherapie der invasiven Candidiasis nach initialer intravenöser Therapie mit einem Echinocandin nicht unterlegen²¹⁹. In einer aktuell laufenden Phase-III-Studie führt die Therapie mit Ibrexafungerp bei Patienten mit Rezidiv einer invasiven Candidiasis oder einer Unverträglichkeit gegenüber bisheriger Antimykotika häufig zu einem klinischen Ansprechen²²². Entsprechend ist Ibrexafungerp ein mögliches alternatives Antimykotikum in der Therapie multiresistenter *Candida*-Isolate, in der Deeskalationstherapie sowie der Rezidivtherapie der invasiven Candidiasis²¹¹.

Leitlinienadhärenz

Echokardiographie

Die infektiöse Endokarditis durch Pilze ist in >50% der Fälle durch *Candida* species verursacht, rezidiviert häufig und verläuft oft letal²²³⁻²²⁵. Die wichtigsten Risikofaktoren sind sowohl biologische als auch mechanische Herzklappenersätze, intravenöser Drogenkonsum, Gefäßkateter und Immunsuppression²²⁴⁻²²⁷. Parenterale Ernährung, hämato-onkologische Erkrankungen sowie *C. glabrata* sind hingegen mit verringertem Risiko für eine *Candida*-Endokarditis assoziiert²²⁵.

Die Diagnose der *Candida*-Endokarditis ist aufgrund ihrer meist unspezifischen Symptome und teils negativer Blutkulturen häufig verzögert²²³. In einer Studie aus dem Jahr 2015 zeigte sich in drei von elf Fällen einer *Candida*-Endokarditis keine wegweisende Symptomatik²²⁸. Mit Einführung der Echokardiographie ging ein Abfall der Letalität der *Candida*-Endokarditis einher²²³. Die transösophageale Echokardiographie ist der transthorakalen in der Diagnostik der *Candida*-Endokarditis überlegen^{228,229}.

Die frühe Diagnosestellung und damit die frühere antimykotische Therapie sowie ggf. operative Intervention entscheidet über den Therapieerfolg²²³. Es besteht jedoch ein Dissens bezüglich der Notwendigkeit der routinemäßigen Echokardiographie bei Patienten mit Candidämie^{14,15}. Die hohe Letalität sowie die häufig unspezifische Symptomatik und daher verspätete Diagnose der *Candida*-Endokarditis muss gegenüber dem Komplikationsrisiko sowie dem Aufwand und der Kosten der transösophagealen Echokardiographie abgewogen werden¹⁵.

Die ESCMID-Leitlinie empfiehlt mit moderater Stärke die diagnostische Echokardiographie bei allen Patienten mit Candidämie unabhängig vom Risikoprofil¹⁴. Die IDSA-Leitlinie empfiehlt die diagnostische Echokardiographie hingegen erst bei Auftreten von Symptomen, die verdächtig auf eine *Candida*-Endokarditis sind. Diese sind eine persistierende Candidämie bzw. persistierendes Fieber trotz adäquater Therapie, eine neu aufgetretene kardiale Symptomatik bzw. Herzinsuffizienz sowie der Nachweis von Embolien¹⁷⁶.

In unseren Studien ließ sich weder in der Uniklinik Köln noch in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe eine *Candida*-Endokarditis nachweisen. Allerdings wurde eine diagnostische Echokardiographie nur jeweils bei einem Drittel der Patienten mit Candidämie durchgeführt.

In anderen Studien betrug die Inzidenz der *Candida*-Endokarditis bei Patienten mit Candidämie zwischen 1% und 5,9% und die Autoren befürworten teilweise die routinemäßige Echokardiographie^{27,225,228}. In einer retrospektiven Studie korrelierte die Durchführung einer Echokardiographie bei Patienten mit Candidämie mit einem besseren Überleben²³⁰. Bisher fehlen große randomisierte Studien zur einheitlichen Festlegung der evidenzbasierten bzw. optimalen Diagnostik der *Candida*-Endokarditis.

Ophthalmoskopie

Die okuläre Candidiasis ist eine Komplikation der Candidämie und umfasst die Endophthalmitis sowie die - häufigere - Chorioretinitis²³¹. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2023 untersuchte 8.599 Fälle einer Candidämie mit erfolgter Fundoskopie. Die Inzidenzen der Chorioretinitis sowie der Endophthalmitis betrugen 10,7% und 3,1%²³².

Neben der meist endogenen Genese über hämatogene Streuung ist auch eine exogene Infektion möglich, beispielsweise im Rahmen von Traumata oder Operationen am Auge²³³. Risikofaktoren für eine okuläre Candidiasis sind insbesondere eine Candidämie mit *C. albicans* sowie eine persistierende Candidämie, Immunsuppression, Neutropenie, sowie zentrale Venenkatheter. Weitere Risikofaktoren entsprechen denen der Candidämie^{231,234-239}.

Die ESCMID- und IDSA-Leitlinien sprechen eine moderate und eine starke Empfehlung für eine frühzeitige Fundoskopie bei Patienten mit Candidämie aus. Die angeführten Gründe sind die in Studien mitunter hohen Fallenzahlen der okulären Candidiasis sowie die potenziell schweren Komplikationen der *Candida*-Endophthalmitis, wie Visusminderung und Erblindung^{14,15,235,239,240}.

Die „American Academy of Ophthalmology“ empfiehlt die Fundoskopie seit dem Jahr 2022 nur bei Auftreten der Symptome der okulären Candidiasis und begründet dies mit der niedrigen Inzidenz der *Candida*-bezogenen komplikationsreichen Endophthalmitis²⁴¹.

In unserer Studie in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe wurde lediglich bei einem Patienten mit Candidämie eine Fundoskopie durchgeführt und es wurde keine okuläre Candidiasis nachgewiesen. In der Uniklinik Köln wurde bei 45% der Patienten mit Candidämie eine Fundoskopie durchgeführt und in 4% wurde eine Augenbeteiligung nachgewiesen.

Der niedrige bzw. subtherapeutische Wirkspiegel der Echinocandine im Bereich des Auges könnte mit zunehmendem Einsatz der Echinocandine zur steigenden Inzidenz der okulären Candidiasis führen²⁴² und eine diagnostizierte okuläre Candidiasis beeinflusst grundlegend die Wahl des Antimykotikums sowie die Dauer der Therapie^{14,15}. Zur Therapie einer Retinitis sind Echinocandine hinreichend. Die Therapie der Endophthalmitis umfasst hingegen neben einer aggressiven antimykotischen Therapie häufig eine Vitrectomie²⁴⁰ und die frühzeitige Indikationsstellung korrelierte in einer früheren Studie mit einem höheren Therapieerfolg²⁴³. Die IDSA-Leitlinie führt an, dass die Notwendigkeit der frühen Diagnose bzw. die potenziell schwerwiegenden Komplikationen der Endophthalmitis den Aufwand sowie die Kosten einer Fundoskopie überwiegen könnten¹⁵.

Echinocandin-Behandlung

Sowohl die ESCMID- als auch die IDSA-Leitlinie empfehlen Echinocandine zur Initialtherapie der Candidämie mit starker Empfehlung und hohem Evidenzgrad (I)^{14,15}. Die Gründe sind insbesondere in großen randomisierten Studien nachgewiesene vergleichbare bzw. höhere Therapieerfolge der Echinocandine gegenüber Amphotericin B oder Fluconazol, das günstige Nebenwirkungsprofil, die schnell erreichte Fungizidie sowie das zunehmende Auftreten Fluconazol-resistenter *Candida*-Isolate^{14,15,19,87,89,90,157}.

In unserer Studie in der Uniklinik Köln wurden 99% der Patienten mit Candidämie antimykotisch behandelt und in 96% der Fälle beinhaltete die Therapie mindestens ein Echinocandin. Ein Patient erhielt keine antimykotische Therapie, da die Diagnose der Candidämie post mortem gestellt wurde und somit keine Therapieeinleitung möglich war. In den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe wurden 71% der Fallpatienten antimykotisch behandelt. Von diesen Patienten erhielten 71% Fluconazol und nur 9% ein Echinocandin. Entgegen der ESCMID-Leitlinie berücksichtigt die IDSA-Leitlinie neben den Echinocandinen weiterhin Fluconazol zur Initialtherapie der Candidämie mit starker Empfehlung, vorausgesetzt der Patient ist klinisch stabil und das Risiko Fluconazol-resistenter *Candida*-Isolate ist als niedrig eingeschätzt¹⁵. Die 30-Tage-Letalität der Fallpatienten in der Uniklinik Köln war niedriger als in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe (38% vs. 45,5%) trotz des in der Uniklinik Köln höheren Anteils kritisch kranker Patienten. Ein Grund könnte der höhere Therapieerfolg der Echinocandine gegenüber Fluconazol in der Therapie der Candidämie sein⁶⁶.

Deeskalation auf Fluconazol

Die ESCMID-Leitlinie aus dem Jahr 2012 empfiehlt mit moderater Stärke zehn Tage nach Initialtherapie mit einem Echinocandin die Deeskalation auf orales Fluconazol, vorausgesetzt der Patient ist klinisch stabil, die orale Medikamenteneinnahme ist möglich, und das *Candida*-Isolat ist Fluconazol-sensibel¹⁴. Diese Empfehlung basiert auf randomisierten Studien, in welchen die Umstellung auf orales Fluconazol nach zehn Tagen intravenöser Echinocandin-Therapie willkürlich festgelegt wurde und keinen Nachteil zeigte. Daten für eine mögliche frühere Deeskalation fehlten^{89,90,157}.

In internationalen Studien aus den Jahren 2013 und 2014 führte die Deeskalation auf orales Fluconazol nach bereits fünf Tagen intravenöser Echinocandin-Therapie zu keinem schlechteren Therapieerfolg^{200,244}. Die Vorteile der früheren Deeskalation könnten kürzere Krankenhausaufenthalte, reduzierte Kosten und die schnellere Entfernung von Gefäßkathetern sein^{200,244,245}. Die IDSA-Leitlinie aus dem Jahr 2016 empfiehlt mit moderater Stärke daher bereits nach 5-7 Tagen der intravenösen Echinocandin-Therapie die Umstellung auf orales Fluconazol, vorausgesetzt der Patient ist klinisch stabil, das *Candida*-Isolat ist sensibel gegenüber Fluconazol und vorherige Blutkulturen waren *Candida*-negativ¹⁵.

In unserer Studie in der Uniklinik Köln erfolgte bei 55% der Patienten mit Candidämie die Deeskalation auf orales Fluconazol nach zehn Tagen intravenöser Initialtherapie mit einem Echinocandin und dabei häufiger bei überlebenden als bei nicht überlebenden Patienten (61% vs. 47%). In den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe wurde Fluconazol hauptsächlich bereits zur Initialtherapie der Candidämie eingesetzt und entsprechend war keine Deeskalation möglich.

Behandlung über 14 Tage nach der ersten negativen Folge-Blutkultur

Patienten mit Candidämie ohne Organbefall sollten auf moderate bzw. starke Empfehlung der ESCMID- und IDSA-Leitlinien für mindestens 14 Tage nach der ersten *Candida*-negativen Blutkultur bzw. nach Sistieren von Candidämie-bezogenen Symptomen eine antimykotische Therapie erhalten^{14,15}. Diese Therapiedauer korrelierte in randomisierten Studien mit wenigen Komplikationen bzw. Rezidiven der Candidämie^{87,90,157,246}. Die Therapie >14 Tage hatte in einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2003 keinen zusätzlichen positiven Einfluss auf den Therapieerfolg²⁴⁷.

In unserer Studie in der Uniklinik Köln erhielten insgesamt 43% der Fallpatienten eine antimykotische Therapie für mindestens 2 Wochen, dabei häufiger überlebende als nicht überlebende Patienten (47% vs. 37%). Die übrigen nicht überlebenden Patienten verstarben entweder früher oder die Therapie wurde aus anderen Gründen eingestellt.

Folge-Blutkulturen

Die erste *Candida*-negative Blutkultur definiert das Ende der Candidämie und bestimmt die Dauer der antimykotischen Therapie. Die ESCMID- sowie die IDSA-Leitlinien raten jeweils mit moderater und starker Empfehlung zur täglichen Abnahme von Blutkulturen bis zur Negativität^{14,15}.

In unserer Studie war die entsprechende Therapieadhärenz in der Uniklinik Köln deutlich höher als in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe (73% vs. 3,6%). In der Uniklinik Köln erfolgte die tägliche Abnahme von Blutkulturen bis zur Negativität deutlich häufiger bei überlebenden als bei nicht überlebenden Fallpatienten (74% vs. 49%). Allerdings ist zu erwähnen, dass nicht überlebende Fallpatienten teilweise vor möglicher Sterilität der Blutkulturen verstarben.

Entfernung eines zentralen Venenkatheters

Das Vorhandensein eines zentralen Venenkatheters zählt zu den führenden Risikofaktoren der Candidämie^{150-152,248}. Umstritten ist allerdings die Notwendigkeit bzw. der optimale Zeitpunkt der Entfernung des zentralen Venenkatheters für den Therapieerfolg der Candidämie. In prospektiven und retrospektiven Studien führte die frühzeitige Entfernung eines zentralen Venenkatheters zu keinem höheren Therapieerfolg²⁴⁹⁻²⁵¹. Eine Studie aus dem Jahr 2010

analysierte die Daten von 842 Patienten mit Candidämie aus zwei großen randomisierten Studien, die die Effektivität von Micafungin im Vergleich zu Caspofungin und liposomalem Amphotericin B untersuchten. Diese post-hoc Analyse ergab, dass die Entfernung eines zentralen Venenkatheters 24h oder 48h nach Therapieeinleitung weder zu einer schnelleren Sterilität der Blutkulturen noch zu einem besseren Überleben der Patienten mit Candidämie führte²⁵². In zahlreichen anderen prospektiven sowie retrospektiven Studien korrelierte die Entfernung eines zentralen Venenkatheters allerdings sowohl mit früherer Sterilität der Blutkulturen als auch mit besserem Überleben der Patienten mit Candidämie^{66,91,253-257}. Die post-hoc Analyse von sieben randomisierten kontrollierten Studien mit insgesamt 1.915 eingeschlossenen Patienten mit Candidämie zeigte eine signifikante Korrelation zwischen der Entfernung eines zentralen Venenkatheters und besserem Überleben⁶⁶. Die aktuellen Leitlinien der ESCMID und IDSA empfehlen stark die Entfernung zentraler Venenkatheter bei Nachweis einer Candidämie^{14,15}.

In unserer Studie in der Uniklinik Köln erfolgte die Entfernung eines zentralen Venenkatheters in 91% der Fälle und zu vergleichbaren Anteilen bei überlebenden und nicht überlebenden Patienten mit Candidämie (91% und 90%). Entsprechend führte die Entfernung des zentralen Venenkatheters nicht zu einem besseren Überleben der Fallpatienten. Auch der Zeitpunkt der Entfernung nach Therapieeinleitung ($\leq 24\text{h}$, $> 24\text{h} \leq 72\text{h}$, $> 72\text{h}$) hatte in unserer Studie in der Uniklinik Köln keinen Einfluss auf das Überleben der Fallpatienten. In unserer Studie in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe wurde ein zentraler Venenkatheter nur in 42,5% der Fälle entfernt, allerdings häufiger bei überlebenden als bei nicht überlebenden Patienten mit Candidämie (47,8% vs. 35,3%). Diese Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,525$).

In unseren Studien zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der Entfernung eines zentralen Venenkatheters und besserem Überleben der Patienten mit Candidämie. Allerdings können zentrale Venenkatheter Grundlage eines Biofilmes und dadurch Ausgangspunkt einer persistierenden Candidämie sein⁵. Die Entfernung des zentralen Venenkatheters bei Patienten mit Candidämie könnte demnach unerlässlich für die Sterilität der Blutkulturen bzw. für den Therapieerfolg sein^{258,259}.

Die Entscheidung über die Entfernung eines zentralen Venenkatheters bei Patienten mit Candidämie sollte individuell getroffen werden. Dabei sollte die Wahrscheinlichkeit einer katherassozierten Infektion gegen Umsetzbarkeit bzw. individuellem Komplikationsrisiko der Neuanlage eines Katheters abgewogen werden²⁴⁹.

EQUAL Candida Score

Leitlinien ermöglichen ein einheitliches und evidenzbasiertes Konzept in der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen. Die enge Orientierung an Leitlinien maximiert den Therapieerfolg und kann unter anderem zur Einsparung von vermeidbaren Kosten führen¹⁴⁷.

Allerdings ist die Leitlinienadhärenz im klinischen Alltag häufig gering, möglicherweise aufgrund des mitunter hohen Umfangs sowie der Komplexität und schwierigen Umsetzbarkeit von Leitlinien^{147,260,261}.

Die Candidämie zählt zu den am häufigsten inadäquat behandelten Blutstrominfektionen, insbesondere auf der Intensivstation²⁶². Eine Verzögerung der antimykotischen Therapie der Candidämie führt zu einer höheren Letalität der Patienten^{146,263,264}. In einer multizentrischen Studie aus dem Jahr 2019 ließ sich eine geringe Adhärenz der ESCMID- und IDSA-Leitlinien in der Therapie der Candidämie nachweisen, welche mit einer höheren Letalität verbunden war²⁶¹. In einer französischen retrospektiven Studie aus dem Jahr 2022 führte die Umsetzung der in der ESCMID-Leitlinie empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zu einer höheren Überlebensrate der Patienten mit Candidämie. Die Autoren empfehlen daher die Einhaltung der ESCMID-Leitlinie²⁶⁵.

Der „EQUAL Candida Score“ dient als Anleitung für die evidenzbasierte Therapie der Candidämie. Er umfasst die in den ESCMID- und IDSA-Leitlinien empfohlenen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen und ermöglicht über ein Punktesystem die Quantifizierung der Leitlinienadhärenz im klinischen Alltag⁹³.

In unseren Studien ließ sich sowohl in der Uniklinik Köln als auch in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe eine höhere Punktzahl im „*EQUAL Candida Score*“ für überlebende als für nicht überlebende Patienten mit Candidämie verzeichnen, diese betragen jeweils 17 vs. 16 Punkte sowie 10,1 vs. 9,2 Punkte der maximal erreichbaren 22 Punkte bei Patienten mit zentralem Venenkatheter.

Diese Beobachtung deckt sich mit Daten anderer Studien^{191,230,266}. In der multinationalen ECMM *Candida* III-Studie aus dem Jahr 2023 korrelierte eine hohe Punktzahl im „*EQUAL Candida Score*“ bei 632 Patienten mit einer höheren Überlebensrate¹⁹¹. Mit jedem verlorenen Punkt im „*EQUAL Candida Score*“ stieg das Sterberisiko um jeweils 9% und 8% bei Patienten mit und ohne zentralen Venenkatheter¹⁹¹. Ebenso korrelierte in einer thailändischen Studie aus dem Jahr 2022 eine hohe Punktzahl im „*EQUAL Candida Score*“ bei 150 Patienten mit Candidämie durch *C. tropicalis* mit einem besseren Überleben²⁶⁶.

In unserer Studie in der Uniklinik Köln korrelierten insbesondere die antimykotische Therapie für 14 Tage nach Nachweis der Candidämie, die Deeskalationstherapie mit Fluconazol sowie tägliche Folge-Blutkulturen mit dem Überleben der Fallpatienten. Letzteres galt auch für das Patientenkollektiv in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe. Allerdings kann ein sehr frühes Versterben zu einem Bias führen, da die Umsetzung der Diagnostik bzw. Therapie gegebenenfalls zeitlich nicht möglich ist. Tatsächlich starben in der Uniklinik Köln 26% der nicht überlebenden Fallpatienten bereits innerhalb der ersten drei Tage nach Diagnosestellung und bei einem Patienten erfolgte die Diagnose *post mortem*. Allerdings korrelierte in der oben erwähnten ECMM *Candida* III-Studie auch nach Ausschluss der frühzeitig verstorbenen bzw. entlassenen Patienten (≤ 7 Tage nach erster positiver Blutkultur) eine hohe Punktzahl im „*EQUAL Candida Score*“ mit einer höheren Überlebensrate der Patienten mit Candidämie¹⁹¹.

In unserer Studie in der Uniklinik Köln war die durchschnittlich erreichte Punktzahl im „*EQUAL Candida Score*“ bzw. die Leitlinienadhärenz höher als in anderen Studien^{191,266} und insbesondere höher als in den Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe (17 vs. 9,9 Punkte bei Patienten mit zentralem Venenkatheter). Dies lässt sich vermutlich durch die Implementierung eines infektiologischen Konsildienstes in der Therapie der Candidämie in der Uniklinik Köln begründen.

Eine Konsultation korrelierte in retrospektiven Studien aus den letzten Jahren mit einer geringeren Letalität der Candidämie^{267,268}. In der ECMM *Candida* III-Studie führte die rasche Konsultation durch ein *Antifungal Stewardship*-Programm oder einen infektiologischen Konsildienst insbesondere innerhalb der ersten beiden Tage nach Diagnose der Candidämie zu einem Überlebensvorteil¹⁹¹.

Schlussfolgerungen

Diese Arbeit untersuchte sowohl das Patientenkollektiv mit Candidämie in einem Krankenhaus mit Maximalversorgung als auch das in sechs Krankenhäusern in Köln mit niedrigerer Versorgungsstufe. Der Studieneinschluss der Patienten mit Candidämie bzw. nosokomialer Candidämie erfolgte konsekutiv und ohne weitere Ein- oder Ausschlusskriterien. Aus diesem Grund repräsentieren unsere Daten ein heterogenes „real-world“ Patientenkollektiv.

Im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie an der Uniklinik Köln führten wir die Studienreihe der „University of Iowa Hospitals & Clinics“ fort und ermöglichen dadurch einen adäquaten Vergleich der Effizienz der Echinocandine gegenüber Fluconazol und Amphotericin B in der Therapie der nosokomialen Candidämie. Zusätzlich ermöglichen wir den direkten Vergleich der Leitlinienadhärenz bzw. des Therapieerfolgs der Candidämie zwischen einem Krankenhaus mit Maximalversorgung und Krankenhäusern mit niedrigerer Versorgungsstufe.

Die Limitierungen unserer Studien sind neben dem kleinen Patientenkollektiv das retrospektive Studiendesign mit Anfälligkeit für Bias durch den potenziellen Konfundierungseffekt, fehlende bzw. nicht erfasste Daten sowie unterschiedlich lange Nachbeobachtung der Patienten. Wir führten eine präzise Zuordnung der Fall- und Kontrollpatienten an der Uniklinik Köln durch. Individuelle Unterschiede im Patientenrisikoprofil bzw. im Verlauf einer Erkrankung sind jedoch nicht auszuschließen.

Der „EQUAL Candida Score“ quantifiziert die Leitlinienadhärenz in der Therapie der Candidämie, allerdings eignet er sich ausschließlich für Patienten mit kurativem Behandlungskonzept. Außerdem kann ein frühes Versterben zu einem Bias führen, da die Umsetzung der Diagnostik bzw. Therapie nicht erfolgen kann.

Dennoch könnten unsere Daten sowohl die Überlegenheit der Echinocandine gegenüber Amphotericin B und Fluconazol, als auch den Nutzen des „EQUAL Candida Score“ in der Therapie der Candidämie belegen. Die frühe Hinzuziehung eines infektiologischen Konsildienstes kann durch die damit verbundene evidenzbasierte Therapie der Candidämie zu einem besseren Therapieerfolg führen.

Die zuschreibbare Letalität der Candidämie in der Uniklinik Köln war jedoch weiterhin hoch und die Therapie der Candidämie ist aufgrund des zunehmenden Auftretens multiresistenter *Candida* species zunehmend kompliziert, insbesondere vor dem Hintergrund der geringen Zahl antimykotischer Substanzklassen. Die Notwendigkeit der intravenösen Therapie der Echinocandine verlängert Krankenhausaufenthalte. Weitere große prospektive Studien sind notwendig zur Validierung vielversprechender neuer Antimykotika mit breitem Wirkspektrum inklusive Fluconazol- und Echinocandin-resistenter *Candida*-Isolate, sowie hoher oraler Bioverfügbarkeit und längerer Halbwertszeit.

5 Literaturverzeichnis

1. Groll AH, Buchheidt D, Heinz W, et al. S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen. Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMykG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG). Https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-005I_S1_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen_2020-09.pdf. Zweite, aktuelle Überarbeitung: Juli 2020.
2. Herold G et al. (2022). Innere Medizin. Herold, Gerd.
3. Herold G et al. (2021). Innere Medizin. Herold, Gerd.
4. R AN, Rafiq NB. Candidiasis. StatPearls. Treasure Island (FL) companies. 2023.
5. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373(15): 1445-56.
6. Schwab F, Geffers C, Behnke M, Gastmeier P. ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of pathogen: A prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006-2015). *PLoS One* 2018; 13(3): e0194210.
7. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988; 148(12): 2642-5.
8. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37(9): 1172-7.
9. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL, Extended Prevalence of Infection in ICUSGol. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011; 39(4): 665-70.
10. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010; 14(11): e954-66.
11. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(10): 1200-12.
12. Arendrup MC, Patterson TF. Multidrug-Resistant Candida: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Treatment. *J Infect Dis* 2017; 216(suppl_3): S445-S51.
13. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 662-78.
14. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 19-37.
15. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4): e1-50.
16. Mellinghoff SC, Hartmann P, Cornely FB, et al. Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37(8): 1563-71.

17. Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Jorgensen KM, et al. European candidaemia is characterised by notable differential epidemiology and susceptibility pattern: Results from the ECMM Candida III study. *J Infect* 2023.
18. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(suppl_1): i4-i13.
19. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty Years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: Results for Candida Species From 1997-2016. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(Suppl 1): S79-S94.
20. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. *J Clin Microbiol* 2012; 50(11): 3435-42.
21. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120452.
22. Toda M, Williams SR, Berkow EL, et al. Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia - Four Sites, United States, 2012-2016. *MMWR Surveill Summ* 2019; 68(8): 1-15.
23. Chapman B, Slavin M, Marriott D, et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(4): 1270.
24. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49(1): 325-34.
25. Trouve C, Blot S, Hayette MP, et al. Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: a multi-centre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(4): 649-55.
26. Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8): 2816-23.
27. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(4): O245-54.
28. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 95-105.
29. Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, et al. Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(10): 946-53.
30. Tan TY, Hsu LY, Alejandria MM, et al. Antifungal susceptibility of invasive Candida bloodstream isolates from the Asia-Pacific region. *Med Mycol* 2016; 54(5): 471-7.
31. Bilal H, Shafiq M, Hou B, et al. Distribution and antifungal susceptibility pattern of Candida species from mainland China: A systematic analysis. *Virulence* 2022; 13(1): 1573-89.
32. Verma R, Pradhan D, Hasan Z, Singh H, Jain AK, Khan LA. A systematic review on distribution and antifungal resistance pattern of Candida species in the Indian population. *Med Mycol* 2021; 59(12): 1145-65.

33. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009; 53(1): 41-4.
34. Chen J, Tian S, Han X, et al. Is the superbug fungus really so scary? A systematic review and meta-analysis of global epidemiology and mortality of *Candida auris*. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1): 827.
35. Kohlenberg A, Monnet DL, Plachouras D, *Candida auris* survey collaborative g, *Candida auris* survey collaborative group includes the following national e. Increasing number of cases and outbreaks caused by *Candida auris* in the EU/EEA, 2020 to 2021. *Euro Surveill* 2022; 27(46).
36. Chow NA, Gade L, Tsay SV, et al. Multiple introductions and subsequent transmission of multidrug-resistant *Candida auris* in the USA: a molecular epidemiological survey. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(12): 1377-84.
37. Spruijtenburg B, Badali H, Abastabar M, et al. Confirmation of fifth *Candida auris* clade by whole genome sequencing. *Emerg Microbes Infect* 2022; 11(1): 2405-11.
38. Sabino R, Verissimo C, Pereira AA, Antunes F. *Candida auris*, an Agent of Hospital-Associated Outbreaks: Which Challenging Issues Do We Need to Have in Mind? *Microorganisms* 2020; 8(2).
39. Eyre DW, Sheppard AE, Madder H, et al. A *Candida auris* Outbreak and Its Control in an Intensive Care Setting. *N Engl J Med* 2018; 379(14): 1322-31.
40. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31(1).
41. Hinrichs C, Wiese-Posselt M, Graf B, et al. Successful control of *Candida auris* transmission in a German COVID-19 intensive care unit. *Mycoses* 2022; 65(6): 643-9.
42. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med* 2015; 41(2): 285-95.
43. Gamaletsou MN, Daikos GL, Walsh TJ, et al. Breakthrough candidaemia caused by phenotypically susceptible *Candida* spp. in patients with haematological malignancies does not correlate with established interpretive breakpoints. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(3): 248-55.
44. Cornely OA, Hoenigl M. (2020). Infection management in hematology. Springer Verlag.
45. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One* 2011; 6(9): e24198.
46. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1695-703.
47. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis* 2012; 55(10): 1352-61.

48. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29(10): 978-80.
49. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(10): 1508-16.
50. Fortun J, Martin-Davila P, Gomez-Garcia de la Pedrosa E, et al. Emerging trends in candidemia: a higher incidence but a similar outcome. *J Infect* 2012; 65(1): 64-70.
51. Poikonen E, Lyytikainen O, Anttila VJ, et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 312.
52. Cornely OA, Gachot B, Akan H, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). *Clin Infect Dis* 2015; 61(3): 324-31.
53. Tsay SV, Mu Y, Williams S, et al. Burden of Candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis* 2020; 71(9): e449-e53.
54. Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65(6): 1-12.
55. Fagan RP, Edwards JR, Park BJ, Fridkin SK, Magill SS. Incidence trends in pathogen-specific central line-associated bloodstream infections in US intensive care units, 1990-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(9): 893-9.
56. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35(2): 389-413.
57. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3): 309-17.
58. Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. *N Engl J Med* 2018; 379(18): 1732-44.
59. Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(7).
60. Oeser C, Lamagni T, Heath PT, Sharland M, Ladhami S. The epidemiology of neonatal and pediatric candidemia in England and Wales, 2000-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(1): 23-6.
61. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(8): 686-91.
62. Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital-Acquired Infections. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. 2023.
63. Reagan DR, Pfaffer MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 1990; 28(12): 2733-8.

64. Koh AY, Kohler JR, Coggshall KT, Van Rooijen N, Pier GB. Mucosal damage and neutropenia are required for *Candida albicans* dissemination. *PLoS Pathog* 2008; 4(2): e35.
65. Teoh F, Pavelka N. How Chemotherapy Increases the Risk of Systemic Candidiasis in Cancer Patients: Current Paradigm and Future Directions. *Pathogens* 2016; 5(1).
66. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 2012; 54(8): 1110-22.
67. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(7): 635-41.
68. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46(12): 1813-21.
69. Cornely OA, Bangard C, Jaspers NI. Hepatosplenic candidiasis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2015; 6(2): 47-50.
70. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149(10): 2349-53.
71. Lüllmann H, Mohr K, Heinz L. (2014). Taschenatlas Pharmakologie. 7. Auflage. Thieme Verlag.
72. Szymanski M, Chmielewska S, Czyzewska U, Malinowska M, Tylicki A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2022; 37(1): 876-94.
73. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1154-9.
74. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(8): 805-17.
75. Demir KK, Butler-Laporte G, Del Corpo O, et al. Comparative effectiveness of amphotericin B, azoles and echinocandins in the treatment of candidemia and invasive candidiasis: A systematic review and network meta-analysis. *Mycoses* 2021; 64(9): 1098-110.
76. Ghannoum M, Roilides E, Katragkou A, Petraitis V, Walsh TJ. The Role of Echinocandins in *Candida* Biofilm-Related Vascular Catheter Infections: In Vitro and In Vivo Model Systems. *Clin Infect Dis* 2015; 61 Suppl 6: S618-21.
77. Rkieh L, El Nekidy WS, Alsoud LO, et al. Outcomes of caspofungin use in the treatment of *Candida*-related urinary tract infections, a case series. *IDCases* 2022; 28: e01510.
78. Mroczynska M, Brillowska-Dabrowska A. Review on Current Status of Echinocandins Use. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9(5).
79. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by *Candida albicans*: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 261.

80. Lee Y, Puumala E, Robbins N, Cowen LE. Antifungal Drug Resistance: Molecular Mechanisms in *Candida albicans* and Beyond. *Chem Rev* 2021; 121(6): 3390-411.
81. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994; 331(20): 1325-30.
82. Govindarajan A, Bistas KG, Ingold CJ, Aboeed A. Fluconazole. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. 2023.
83. Ito JI, Hooshmand-Rad R. Treatment of *Candida* infections with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 6: S384-91.
84. Brescini L, Mazzanti S, Orsetti E, et al. Species distribution and antifungal susceptibilities of bloodstream *Candida* isolates: a nine-years single center survey. *J Chemother* 2020; 32(5): 244-50.
85. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26(4): 223-7.
86. Noor A, Preuss CV. Amphotericin B. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. 2023.
87. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369(9572): 1519-27.
88. Dupont BF, Lortholary O, Ostrosky-Zeichner L, Stucker F, Yeldandi V. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in the intensive care unit: post hoc analysis of a randomized, controlled trial comparing micafungin and liposomal amphotericin B. *Crit Care* 2009; 13(5): R159.
89. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 2020-9.
90. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2472-82.
91. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36(10): 1221-8.
92. Abele-Horn M, Kopp A, Sternberg U, et al. A randomized study comparing fluconazole with amphotericin B/5-flucytosine for the treatment of systemic *Candida* infections in intensive care patients. *Infection* 1996; 24(6): 426-32.
93. Mellinghoff SC, Hoenigl M, Koehler P, et al. EQUAL Candida Score: An ECMM score derived from current guidelines to measure QUAlity of Clinical Candidaemia Management. *Mycoses* 2018; 61(5): 326-30.
94. Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis* 1985; 7(5): 646-55.

95. Klein JJ, Watanakunakorn C. Hospital-acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am J Med* 1979; 67(1): 51-8.
96. Edwards JE, Jr. Should all patients with candidemia be treated with antifungal agents? *Clin Infect Dis* 1992; 15(3): 422-3.
97. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15(3): 414-21.
98. Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis* 1989; 11(3): 379-90.
99. Phillips S, Brent J, Kulig K, Heiligenstein J, Birkett M. Fluoxetine versus tricyclic antidepressants: a prospective multicenter study of antidepressant drug overdoses. The Antidepressant Study Group. *J Emerg Med* 1997; 15(4): 439-45.
100. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998; 104(3): 238-45.
101. Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* 1995; 155(22): 2429-35.
102. Dalhoff A. Does the use of antifungal agents in agriculture and food foster polyene resistance development? A reason for concern. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 13: 40-8.
103. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, et al. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(10): 2645-9.
104. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, Johnson TR, Karp JE, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325(18): 1274-7.
105. Westbrook SD, Kirkpatrick WR, Freytes CO, et al. *Candida krusei* sepsis secondary to oral colonization in a hemopoietic stem cell transplant recipient. *Med Mycol* 2007; 45(2): 187-90.
106. Goemaere B, Lagrou K, Spiert I, Hendrickx M, Becker P. Clonal Spread of *Candida glabrata* Bloodstream Isolates and Fluconazole Resistance Affected by Prolonged Exposure: a 12-Year Single-Center Study in Belgium. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(8).
107. Bassetti M, Vena A, Bouza E, et al. Antifungal susceptibility testing in *Candida*, *Aspergillus* and *Cryptococcus* infections: are the MICs useful for clinicians? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26(8): 1024-33.
108. Risum M, Astvad K, Johansen HK, et al. Update 2016-2018 of the Nationwide Danish Fungaemia Surveillance Study: Epidemiologic Changes in a 15-Year Perspective. *J Fungi (Basel)* 2021; 7(6).
109. Astvad KMT, Johansen HK, Roder BL, et al. Update from a 12-Year Nationwide Fungemia Surveillance: Increasing Intrinsic and Acquired Resistance Causes Concern. *J Clin Microbiol* 2018; 56(4).

110. Daneshnia F, de Almeida Junior JN, Ilkit M, et al. Worldwide emergence of fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: current framework and future research roadmap. *Lancet Microbe* 2023; 4(6): e470-e80.
111. Alcoceba E, Gomez A, Lara-Esbri P, et al. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* clonally related genotypes: first report proving the presence of endemic isolates harbouring the Y132F ERG11 gene substitution in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(8): 1113-9.
112. Trevijano-Contador N, Torres-Cano A, Carballo-Gonzalez C, et al. Global Emergence of Resistance to Fluconazole and Voriconazole in *Candida parapsilosis* in Tertiary Hospitals in Spain During the COVID-19 Pandemic. *Open Forum Infect Dis* 2022; 9(11): ofac605.
113. Arastehfar A, Daneshnia F, Hilmiglu-Polat S, et al. First Report of Candidemia Clonal Outbreak Caused by Emerging Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis* Isolates Harboring Y132F and/or Y132F+K143R in Turkey. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(10).
114. Choi YJ, Kim YJ, Yong D, et al. Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis* Bloodstream Isolates with Y132F Mutation in ERG11 Gene, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2018; 24(9): 1768-70.
115. Corzo-Leon DE, Peacock M, Rodriguez-Zulueta P, Salazar-Tamayo GJ, MacCallum DM. General hospital outbreak of invasive candidiasis due to azole-resistant *Candida parapsilosis* associated with an Erg11 Y132F mutation. *Med Mycol* 2021; 59(7): 664-71.
116. Govender NP, Patel J, Magobo RE, et al. Emergence of azole-resistant *Candida parapsilosis* causing bloodstream infection: results from laboratory-based sentinel surveillance in South Africa. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(7): 1994-2004.
117. Thomaz DY, de Almeida JN, Jr., Lima GME, et al. An Azole-Resistant *Candida parapsilosis* Outbreak: Clonal Persistence in the Intensive Care Unit of a Brazilian Teaching Hospital. *Front Microbiol* 2018; 9: 2997.
118. Singh A, Singh PK, de Groot T, et al. Emergence of clonal fluconazole-resistant *Candida parapsilosis* clinical isolates in a multicentre laboratory-based surveillance study in India. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(5): 1260-8.
119. Mamali V, Siopi M, Charapidis S, et al. Increasing Incidence and Shifting Epidemiology of Candidemia in Greece: Results from the First Nationwide 10-Year Survey. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(2).
120. Daneshnia F, de Almeida Junior JN, Arastehfar A, et al. Determinants of fluconazole resistance and echinocandin tolerance in *C. parapsilosis* isolates causing a large clonal candidemia outbreak among COVID-19 patients in a Brazilian ICU. *Emerg Microbes Infect* 2022; 11(1): 2264-74.
121. Ramos-Martinez A, Pintos-Pascual I, Guinea J, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Clinical Profile of Candidemia and the Incidence of Fungemia Due to Fluconazole-Resistant *Candida parapsilosis*. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(5).
122. Kato H, Hagihara M, Shibata Y, et al. Comparison of mortality between echinocandins and polyenes for an initial treatment of candidemia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* 2021; 27(11): 1562-70.

123. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 85(2): 200-4.
124. Ning Y, Xiao M, Perlin DS, et al. Decreased echinocandin susceptibility in *Candida parapsilosis* causing candidemia and emergence of a pan-echinocandin resistant case in China. *Emerg Microbes Infect* 2023; 12(1): 2153086.
125. Xiao M, Chen SC, Kong F, et al. Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida* Species Causing Candidemia in China: An Update From the CHIF-NET Study. *J Infect Dis* 2020; 221(Suppl 2): S139-S47.
126. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27(6): 484-92.
127. Perlin DS. Echinocandin Resistance in *Candida*. *Clin Infect Dis* 2015; 61 Suppl 6(Suppl 6): S612-7.
128. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 2013; 56(12): 1724-32.
129. Lewis JS, 2nd, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in *Candida glabrata* resulting in clinical and microbiologic failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(9): 4559-61.
130. Kajihara T, Yahara K, Nagi M, et al. Distribution, trends, and antifungal susceptibility of *Candida* species causing candidemia in Japan, 2010-2019: A retrospective observational study based on national surveillance data. *Med Mycol* 2022; 60(9).
131. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(12): e383-e92.
132. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol* 2012; 50(4): 1199-203.
133. Healey KR, Zhao Y, Perez WB, et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen *Candida glabrata* promotes multi-drug resistance. *Nat Commun* 2016; 7: 11128.
134. Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, et al. Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(8): 4690-6.
135. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(7): 2305-12.
136. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011; 49(1): 396-9.

137. Siopi M, Papadopoulos A, Spiliopoulou A, et al. Pan-Echinocandin Resistant C. parapsilosis Harboring an F652S Fks1 Alteration in a Patient with Prolonged Echinocandin Therapy. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(9).
138. Arastehfar A, Daneshnia F, Hilmioglu-Polat S, et al. Genetically related micafungin-resistant Candida parapsilosis blood isolates harbouring novel mutation R658G in hotspot 1 of Fks1p: a new challenge? *J Antimicrob Chemother* 2021; 76(2): 418-22.
139. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Nucci M, et al. Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(2): 181-8.
140. Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol* 2010; 48(7): 2373-80.
141. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Florl C, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses* 2019; 62(9): 716-29.
142. Rolling T, Zhai B, Gjonbalaj M, et al. Haematopoietic cell transplantation outcomes are linked to intestinal mycobiota dynamics and an expansion of Candida parapsilosis complex species. *Nat Microbiol* 2021; 6(12): 1505-15.
143. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of *Candida auris*, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus-United States, May 2013-August 2016. *Am J Transplant* 2017; 17(1): 296-9.
144. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis* 2017; 64(2): 134-40.
145. Biagi MJ, Wiederhold NP, Gibas C, et al. Development of High-Level Echinocandin Resistance in a Patient With Recurrent *Candida auris* Candidemia Secondary to Chronic Candiduria. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(7): ofz262.
146. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43(1): 25-31.
147. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. *Healthcare (Basel)* 2016; 4(3).
148. Barchiesi F, Orsetti E, Mazzanti S, et al. Candidemia in the elderly: What does it change? *PLoS One* 2017; 12(5): e0176576.
149. Mazzanti S, Brescini L, Morroni G, et al. Candidemia in intensive care units over nine years at a large Italian university hospital: Comparison with other wards. *PLoS One* 2021; 16(5): e0252165.
150. Thomas-Ruddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2022; 161(2): 345-55.
151. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(4): 271-6.

152. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 Suppl 2: S87-91.
153. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1612-8.
154. Hohmann FB, Chaves RCF, Olivato GB, et al. Characteristics, risk factors, and outcomes of bloodstream Candida infections in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *J Int Med Res* 2023; 51(1): 3000605221131122.
155. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27(6): 1066-72.
156. Betts RF, Nucci M, Talwar D, et al. A Multicenter, double-blind trial of a high-dose caspofungin treatment regimen versus a standard caspofungin treatment regimen for adult patients with invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12): 1676-84.
157. Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(7): 883-93.
158. Fernandez J, Acevedo J, Wiest R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 2018; 67(10): 1870-80.
159. Lahmer T, Pecanha-Pietrobom PM, Schmid RM, Colombo AL. Invasive fungal infections in acute and chronic liver impairment: A systematic review. *Mycoses* 2022; 65(2): 140-51.
160. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and intra-abdominal candidiasis: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2017; 43(4): 509-18.
161. Theocharidou E, Agarwal B, Jeffrey G, et al. Early invasive fungal infections and colonization in patients with cirrhosis admitted to the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(2): 189 e1- e7.
162. Alexopoulou A, Vasilieva L, Agiasotelli D, Dourakis SP. Fungal infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2015; 63(4): 1043-5.
163. Bartoletti M, Rinaldi M, Pasquini Z, et al. Risk factors for candidaemia in hospitalized patients with liver cirrhosis: a multicentre case-control-control study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27(2): 276-82.
164. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 56 Suppl 1: S1-12.
165. Lahmer T, Brandl A, Rasch S, Schmid RM, Huber W. Fungal Peritonitis: Underestimated Disease in Critically Ill Patients with Liver Cirrhosis and Spontaneous Peritonitis. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158389.
166. Blankenheim Y, Salmanton-Garcia J, Seifert H, Cornely OA, Koehler P. Attributable mortality of candidemia at a German tertiary hospital from 1997 to 2001 before the introduction of echinocandins. *Mycoses* 2022; 65(2): 211-21.

167. Trofa D, Gacser A, Nosanchuk JD. Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(4): 606-25.
168. Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of Candida parapsilosis bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004; 42(10): 4468-72.
169. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(5): 359-66.
170. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28(5): 1071-9.
171. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 53-67.
172. Castanheira M, Woosley LN, Diekema DJ, Messer SA, Jones RN, Pfaller MA. Low prevalence of fks1 hot spot 1 mutations in a worldwide collection of Candida strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(6): 2655-9.
173. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. Global surveillance of in vitro activity of micafungin against Candida: a comparison with caspofungin by CLSI-recommended methods. *J Clin Microbiol* 2006; 44(10): 3533-8.
174. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ. In vitro susceptibilities of Candida spp. to caspofungin: four years of global surveillance. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3): 760-3.
175. Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol* 2013; 51(12): 4167-72.
176. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5): 503-35.
177. Fernandez-Ruiz M, Aguado JM, Almirante B, et al. Initial use of echinocandins does not negatively influence outcome in Candida parapsilosis bloodstream infection: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58(10): 1413-21.
178. Chiotos K, Vendetti N, Zaoutis TE, et al. Comparative effectiveness of echinocandins versus fluconazole therapy for the treatment of adult candidaemia due to Candida parapsilosis: a retrospective observational cohort study of the Mycoses Study Group (MSG-12). *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(12): 3536-9.
179. Levin AS, Costa SF, Mussi NS, et al. Candida parapsilosis fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30(4): 243-9.
180. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, et al. Epidemiology and Risk Factors for Echinocandin Nonsusceptible Candida glabrata Bloodstream Infections: Data From a Large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008-2014. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2(4): ofv163.

181. Khalifa HO, Arai T, Majima H, Watanabe A, Kamei K. Genetic Basis of Azole and Echinocandin Resistance in Clinical *Candida glabrata* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64(9).
182. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis* 2016; 18(6): 921-31.
183. Wingard JR, Dick JD, Merz WG, Sandford GR, Saral R, Burns WH. Pathogenicity of *Candida tropicalis* and *Candida albicans* after gastrointestinal inoculation in mice. *Infect Immun* 1980; 29(2): 808-13.
184. Kothavade RJ, Kura MM, Valand AG, Panthaki MH. *Candida tropicalis*: its prevalence, pathogenicity and increasing resistance to fluconazole. *J Med Microbiol* 2010; 59(Pt 8): 873-80.
185. Sfeir MM, Jimenez-Ortigosa C, Gamaletsou MN, et al. Breakthrough Bloodstream Infections Caused by Echinocandin-Resistant *Candida tropicalis*: An Emerging Threat to Immunocompromised Patients with Hematological Malignancies. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(1).
186. Pfaller MA, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Antifungal susceptibilities of *Candida*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus* from the Asia and Western Pacific region: data from the SENTRY antifungal surveillance program (2010-2012). *J Antibiot (Tokyo)* 2015; 68(9): 556-61.
187. Munoz P, Giannella M, Fanciulli C, et al. *Candida tropicalis* fungaemia: incidence, risk factors and mortality in a general hospital. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(10): 1538-45.
188. Arendrup MC, Perlin DS, Jensen RH, Howard SJ, Goodwin J, Hope W. Differential in vivo activities of anidulafungin, caspofungin, and micafungin against *Candida glabrata* isolates with and without FKS resistance mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(5): 2435-42.
189. Munoz P, Bouza E, group Cs. The current treatment landscape: the need for antifungal stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(suppl 2): ii5-ii12.
190. Valerio M, Munoz P, Rodriguez CG, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(5): 492 e1-9.
191. Hoenigl M, Salmanton-Garcia J, Egger M, et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2023; 23(6): 751-61.
192. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(4): 317-22.
193. Klingspor L, Tortorano AM, Peman J, et al. Invasive *Candida* infections in surgical patients in intensive care units: a prospective, multicentre survey initiated by the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) (2006-2008). 2015; 21(1): 87 e1- e10.
194. Mazi PB, Olsen MA, Stwalley D, et al. Attributable Mortality of *Candida* Bloodstream Infections in the Modern Era: A Propensity Score Analysis. *Clin Infect Dis* 2022.

195. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37(5): 634-43.
196. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. *PLoS One* 2015; 10(5): e0127534.
197. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance(R)) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74(4): 323-31.
198. Wenzel RP, Gennings C. Residual attributable mortality, a new concept for understanding the value of antibiotics in treating life-threatening acute infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(12): 4956-60.
199. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis* 2019; 68(12): 1981-9.
200. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 97.
201. Sprute R, Grothe JH, Heringer S, Cornely OA. Reason and reality-identifying barriers to patient enrolment for clinical trials in invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77(12): 3475-81.
202. Cornely FB, Cornely OA, Salmanton-Garcia J, et al. Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins. *Mycoses* 2020; 63(12): 1373-81.
203. Kumar A, Zarychanski R, Pisipati A, Kumar A, Kethireddy S, Bow EJ. Fungicidal versus fungistatic therapy of invasive Candida infection in non-neutropenic adults: a meta-analysis. *Mycology* 2018; 9(2): 116-28.
204. Patil A, Majumdar S. Echinocandins in antifungal pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol* 2017; 69(12): 1635-60.
205. Shuford JA, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. Evaluation of caspofungin and amphotericin B deoxycholate against *Candida albicans* biofilms in an experimental intravascular catheter infection model. *J Infect Dis* 2006; 194(5): 710-3.
206. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4): 1108-11.
207. Kale-Pradhan PB, Morgan G, Wilhelm SM, Johnson LB. Comparative efficacy of echinocandins and nonechinocandins for the treatment of *Candida parapsilosis* Infections: a meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2010; 30(12): 1207-13.
208. Reimbursement Institute. RI Innovation GmbH. Nicole Eisenmenger. Hürth. Deutschland.
209. James KD, Laudeman CP, Malkar NB, Krishnan R, Polowy K. Structure-Activity Relationships of a Series of Echinocandins and the Discovery of CD101, a Highly Stable and Soluble Echinocandin with Distinctive Pharmacokinetic Properties. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(2).

210. Ong V, Hough G, Schlosser M, et al. Preclinical Evaluation of the Stability, Safety, and Efficacy of CD101, a Novel Echinocandin. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(11): 6872-9.
211. Hoenigl M, Sprute R, Arastehfar A, et al. Invasive candidiasis: investigational drugs in the clinical development pipeline and mechanisms of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2022; 31(8): 795-812.
212. Hoenigl M, Sprute R, Egger M, et al. The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin. *Drugs* 2021; 81(15): 1703-29.
213. Sandison T, Ong V, Lee J, Thye D. Safety and Pharmacokinetics of CD101 IV, a Novel Echinocandin, in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(2).
214. Thompson GR, 3rd, Soriano A, Cornely OA, et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10370): 49-59.
215. Schell WA, Jones AM, Borroto-Esoda K, Alexander BD. Antifungal Activity of SCY-078 and Standard Antifungal Agents against 178 Clinical Isolates of Resistant and Susceptible Candida Species. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(11).
216. Nunnally NS, Etienne KA, Angulo D, Lockhart SR, Berkow EL. In Vitro Activity of Ibrexafungerp, a Novel Glucan Synthase Inhibitor against *Candida glabrata* Isolates with FKS Mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63(11).
217. Jallow S, Govender NP. Ibrexafungerp: A First-in-Class Oral Triterpenoid Glucan Synthase Inhibitor. *J Fungi (Basel)* 2021; 7(3).
218. Zhu YC, Barat SA, Borroto-Esoda K, Angulo D, Chaturvedi S, Chaturvedi V. Pan-resistant *Candida auris* isolates from the outbreak in New York are susceptible to ibrexafungerp (a glucan synthase inhibitor). *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(4): 105922.
219. Spec A, Pullman J, Thompson GR, et al. MSG-10: a Phase 2 study of oral ibrexafungerp (SCY-078) following initial echinocandin therapy in non-neutropenic patients with invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74(10): 3056-62.
220. Gamal A, Chu S, McCormick TS, Borroto-Esoda K, Angulo D, Ghannoum MA. Ibrexafungerp, a Novel Oral Triterpenoid Antifungal in Development: Overview of Antifungal Activity Against *Candida glabrata*. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 642358.
221. Wring SA, Randolph R, Park S, et al. Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target of SCY-078, a First-in-Class Orally Active Antifungal Glucan Synthesis Inhibitor, in Murine Models of Disseminated Candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(4).
222. Cornely OA, Koehler P, Pappas P, et al. Outcomes of oral ibrexafungerp in 33 patients with refractory fungal diseases, interim analyses of a phase III open-label study (FURI). 2021.
223. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1): 50-62.
224. Baddley JW, Benjamin DK, Jr., Patel M, et al. *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(7): 519-29.

225. Foong KS, Sung A, Burnham JP, et al. Risk factors predicting Candida infective endocarditis in patients with candidemia. *Med Mycol* 2020; 58(5): 593-9.
226. Morelli MK, Veve MP, Lorson W, Shorman MA. Candida spp. infective endocarditis: Characteristics and outcomes of twenty patients with a focus on injection drug use as a predisposing risk factor. *Mycoses* 2021; 64(2): 181-6.
227. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, Desai H, Lee KS, Al Mohajer M. Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management. *Am J Med* 2016; 129(10): 1037-43.
228. Fernandez-Cruz A, Cruz Menarguez M, Munoz P, et al. The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34(8): 1543-9.
229. Nguyen MH, Nguyen ML, Yu VL, McMahon D, Keys TF, Amidi M. Candida prosthetic valve endocarditis: prospective study of six cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996; 22(2): 262-7.
230. El Zakhem A, El Eid R, Istambouli R, Tamim H, Kanj SS. The Utility of EQUAL Candida Score in Predicting Mortality in Patients with Candidemia. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(3).
231. Oude Lashof AM, Rothova A, Sobel JD, et al. Ocular manifestations of candidemia. *Clin Infect Dis* 2011; 53(3): 262-8.
232. Phongkhun K, Pothikamjorn T, Srisurapanont K, et al. Prevalence of Ocular Candidiasis and Candida Endophthalmitis in Patients With Candidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2023; 76(10): 1738-49.
233. Pflugfelder SC, Flynn HW, Jr., Zwickey TA, et al. Exogenous fungal endophthalmitis. *Ophthalmology* 1988; 95(1): 19-30.
234. Son HJ, Kim MJ, Lee S, et al. Risk factors and outcomes of patients with ocular involvement of candidemia. *PLoS One* 2019; 14(9): e0222356.
235. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. Candida endophthalmitis: focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy* 2007; 27(12): 1711-21.
236. Durand ML. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(3): 597-613.
237. Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, et al. Prevalence of, and risk factors for, hematogenous fungal endophthalmitis in patients with Candida bloodstream infection. *Infection* 2018; 46(5): 635-40.
238. Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 1994; 101(7): 1302-9.
239. Shah CP, McKey J, Spirn MJ, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(4): 466-8.
240. Sheu SJ. Endophthalmitis. *Korean J Ophthalmol* 2017; 31(4): 283-9.
241. Breazzano MP, Bond JB, 3rd, Bearely S, et al. American Academy of Ophthalmology Recommendations on Screening for Endogenous Candida Endophthalmitis. *Ophthalmology* 2022; 129(1): 73-6.

242. Sakai D, Matsumiya W, Kusuhara S, Nakamura M. Factors associated with the development of ocular candidiasis and ocular prognosis with echinocandin therapy for candidemia. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2021; 11(1): 17.
243. Sallam A, Taylor SR, Khan A, et al. Factors determining visual outcome in endogenous Candida endophthalmitis. *Retina* 2012; 32(6): 1129-34.
244. Mootsikapun P, Hsueh PR, Talwar D, Co VM, Rajadhyaksha V, Ong ML. Intravenous anidulafungin followed optionally by oral voriconazole for the treatment of candidemia in Asian patients: results from an open-label Phase III trial. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 219.
245. Nucci M, Colombo AL, Petti M, et al. An open-label study of anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in Latin America. *Mycoses* 2014; 57(1): 12-8.
246. Cornely OA, Vazquez J, De Waele J, et al. Efficacy of micafungin in invasive candidiasis caused by common Candida species with special emphasis on non-albicans Candida species. *Mycoses* 2014; 57(2): 79-89.
247. Oude Lashof AM, Donnelly JP, Meis JF, van der Meer JW, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(1): 43-8.
248. Poissy J, Damonti L, Bignon A, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care* 2020; 24(1): 109.
249. Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, et al. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(8): 788-93.
250. Nucci M, Silveira MI, Spector N, et al. Risk factors for death among cancer patients with fungemia. *Clin Infect Dis* 1998; 27(1): 107-11.
251. Velasco E, Bigni R. A prospective cohort study evaluating the prognostic impact of clinical characteristics and comorbid conditions of hospitalized adult and pediatric cancer patients with candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(11): 1071-8.
252. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; 51(3): 295-303.
253. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 21(4): 994-6.
254. Weinberger M, Leibovici L, Perez S, et al. Characteristics of candidaemia with *Candida albicans* compared with non-albicans Candida species and predictors of mortality. *J Hosp Infect* 2005; 61(2): 146-54.
255. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* 2004; 38(8): 1119-27.
256. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43(4): 1829-35.

257. Luzzati R, Amalfitano G, Lazzarini L, et al. Nosocomial candidemia in non-neutropenic patients at an Italian tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(8): 602-7.
258. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghannoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: development, architecture, and drug resistance. *J Bacteriol* 2001; 183(18): 5385-94.
259. Kojic EM, Darouiche RO. Candida infections of medical devices. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(2): 255-67.
260. Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, et al. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ* 2004; 329(7473): 999.
261. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Puig-Asensio M, et al. Usefulness of guideline recommendations for prognosis in patients with candidemia. *Med Mycol* 2019; 57(6): 659-67.
262. Ibrahim HR, Sugimoto Y, Aoki T. Ovotransferrin antimicrobial peptide (OTAP-92) kills bacteria through a membrane damage mechanism. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1523(2-3): 196-205.
263. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002; 113(6): 480-5.
264. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(9): 3640-5.
265. Maurille C, Bonhomme J, Briant AR, Parienti JJ, Verdon R, Fournier AL. Association between Following the ESCMID Guidelines for the Management of Candidemia and Mortality: A Retrospective Cohort Study. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(5).
266. Leepattarakit T, Tulyaprawat O, Vongseenin C, et al. EQUAL Candida score, an effective tool for predicting the outcomes of *Candida tropicalis* candidaemia: A retrospective cohort study. *Mycoses* 2022; 65(4): 473-80.
267. Lagrou K, Van Wijngaerden E. Infectious disease consultation lowers candidaemia mortality. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12): 1270-2.
268. Mejia-Chew C, O'Halloran JA, Olsen MA, et al. Effect of infectious disease consultation on mortality and treatment of patients with candida bloodstream infections: a retrospective, cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019; 19(12): 1336-44.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

6.1.1 Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins

Abbildung 1. Überleben der Patienten mit Candidämie und ohne Candidämie

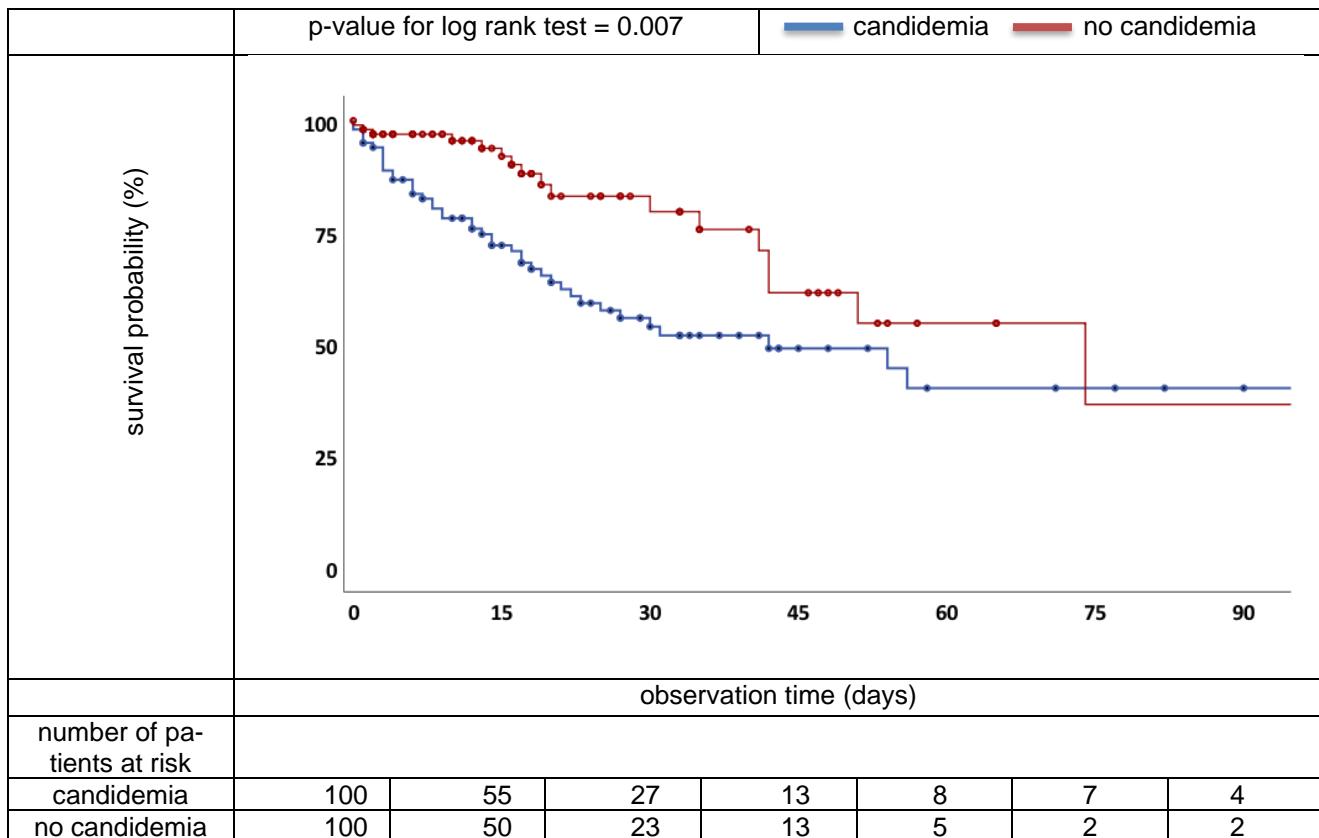
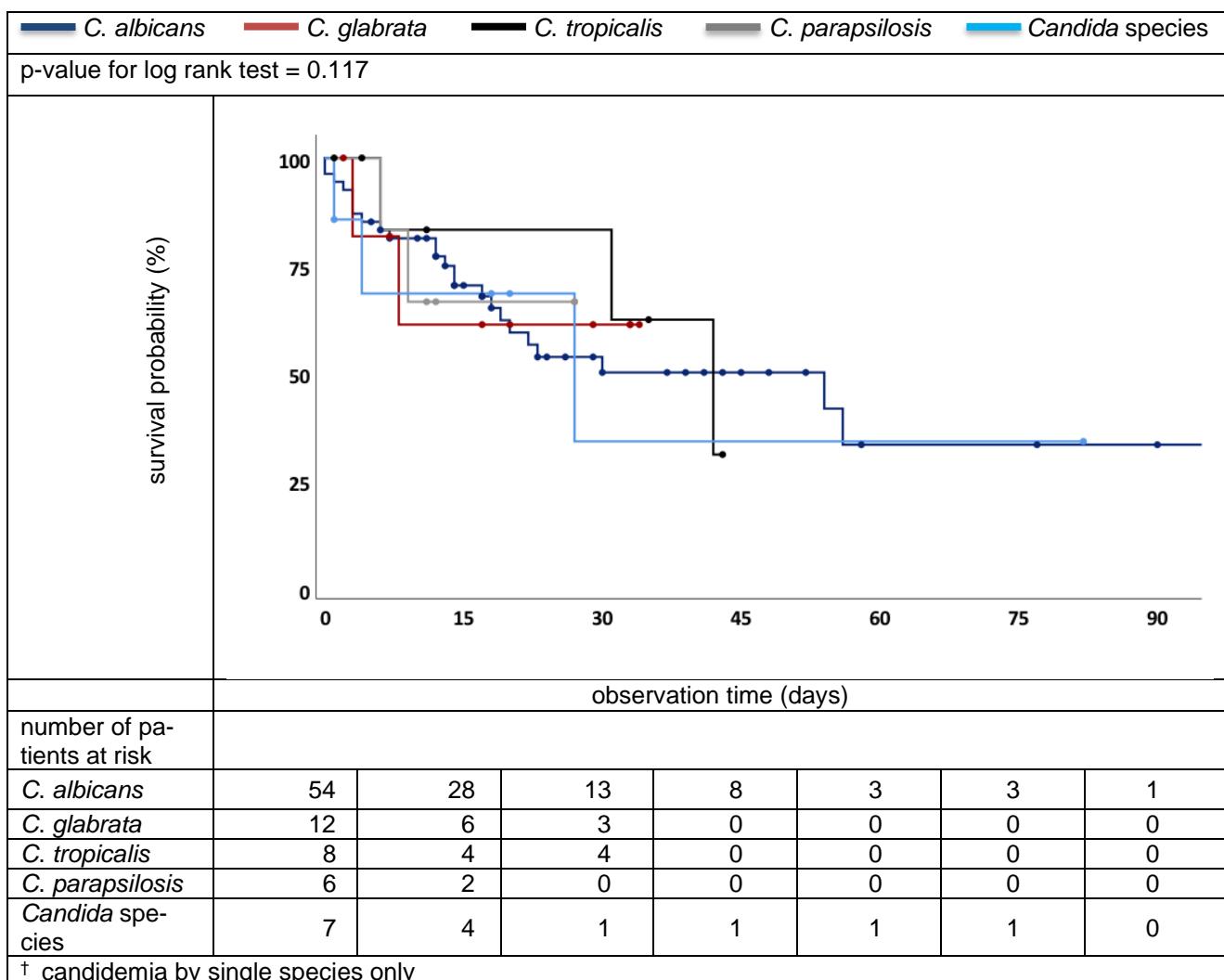


Abbildung 2. Letalität nach *Candida* species (Kaplan-Meier-Kurve)



6.1.2 Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship

Abbildung 1. Studien Flow-Chart

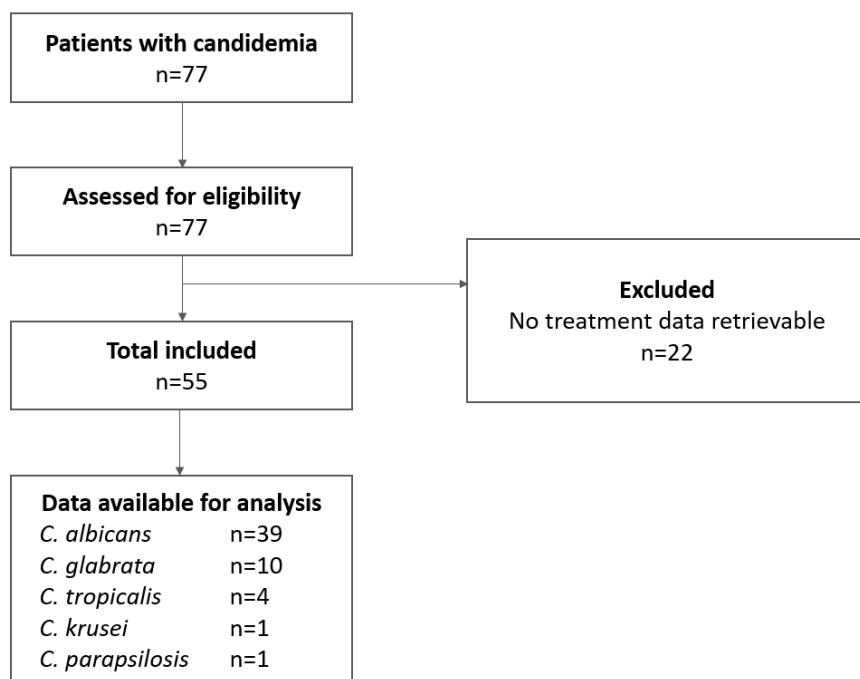


Abbildung 2. Überlebenszeitanalyse ab Diagnose der Candidämie

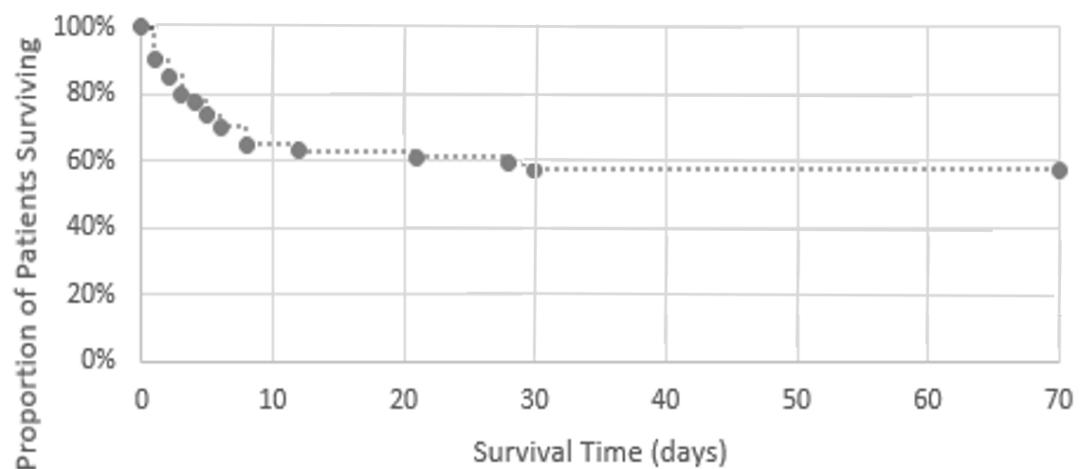
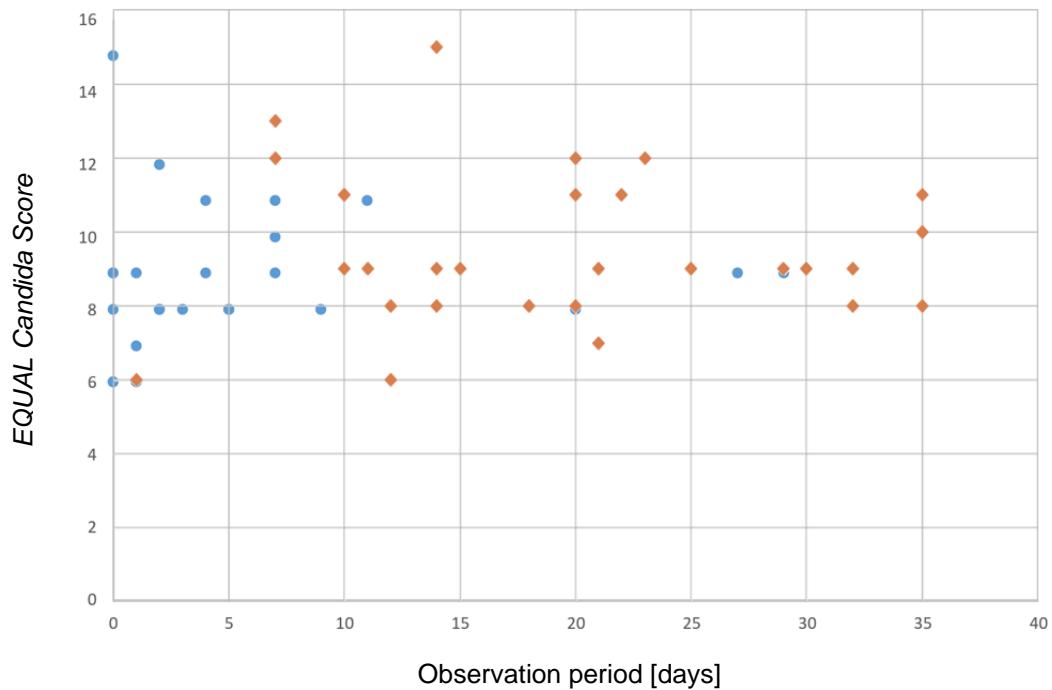


Abbildung 3. Punktzahl im „EQUAL Candida Score“ der überlebenden (orange) und nicht überlebenden Patienten (blau) mit Candidämie. Überlebende Patienten erreichten im Durchschnitt eine höhere Punktzahl als nicht überlebende Patienten (10,1 vs. 9,2 der maximal erreichbaren 22 Punkte) ($p=0.059$, Mann-Whitney-U-Test)



6.2 Tabellenverzeichnis

6.2.1 Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins

Tabelle 1. Patient Clinical Complexity Level (PCCL)[†] der Patienten mit und ohne Candidämie

Definition [‡]	PCCL [†]	candidemia n=100	no candidemia n=100	Total
No complication or comorbidities	0	0	0	0
Mild complication or comorbidities	1	0	0	0
Moderate complication or comorbidities	2	0	0	0
Severe complication or comorbidities	3	4	9	13
Highly severe complication or comorbidities	4	66	72	138
Most severe complication or comorbidities	5	18	9	27
Most severe complication or comorbidities	6	12	10	22

Data are n

[†] Patient Clinical Complexity Level. Severity-of-disease classification system ranging from 1 to 6 including all severity-adjusted secondary diagnoses

[‡] Reimbursement Institute (RI) Innovation GmbH, Hürth, Germany

* P= 0.151 by Fisher's exact test

Tabelle 2. Demographische Daten, Haupt- und Nebendiagnosen sowie Dauer der Krankenhausaufenthalte der Patienten mit und ohne Candidämie

	candidemia n=100	no candidemia n=100	p-value
Demography			
Sex (female)	32	33	0.880†
Age in years, median (IQR‡)	62 (55-74)	63 (55-74)	0.773§
Risk factors			
Hematology/Oncology	42	40	0.774†
Congestive heart failure	22	18	0.480†
Coronary artery disease	25	26	0.871†
Chronic pulmonary disease	25	16	0.115†
Chronic renal disease	35	32	0.653†
Chronic liver disease	21	6	0.002¶
Diabetes mellitus	25	22	0.617†
Intensive care unit	70	64	0.226†
Respiratory failure	56	50	0.239†
No risk factor identified	0	4	0.121¶
Patients with CVC††	97	35	<0.001¶
Length of stay in days, median (IQR‡)			
Before day 0	18 (11-34)	18 (11-34)	/
After day 0	17 (7-33)	16 (5-28)	/
After day 0 (Non-Survivors)	12 (3-21)	19 (13-41)	/
After day 0 (Survivors)	24 (12-41)	13 (4-25)	/
Data are n, unless otherwise specified			
† P values are calculated from χ^2 -test			
‡ Interquartile range			
§ P values are calculated from Mann-Whitney U test			
¶ P values are calculated from Fisher's exact test			
†† Central venous catheter			

Tabelle 3. Leitlinienadhärenz gemessen am „EQUAL Candida Score“ bei überlebenden und nicht überlebenden Patienten mit Candidämie

Procedure	Survivors n=57	Non-Survivors [†] n=43	p-value [‡]
Diagnostic			
Initial blood culture	100%	100%	1.000
Species identification	100%	100%	1.000
Susceptibility testing	100%	100%	1.000
Echocardiography	35% (20/57)	21% (9/43)	0.122
Ophthalmoscopy	46% (26/57)	44% (19/43)	0.887
Treatment			
Echinocandin treatment	95% (54/57)	98% (42/43)	0.458
Step down to fluconazole depending on susceptibility result	61% (35/57)	47% (20/43)	0.138
Treatment for 14 days after first negative follow-up culture	47% (27/57)	37% (16/43)	0.310
Removal of CVC[§]			
All	91% (50/55 [¶])	90% (38/42 [¶])	0.671
≤ 24 hours from diagnosis	58% (32/55 [¶])	67% (28/42 [¶])	
> 24 ≤ 72 hours from diagnosis	7% (4/55 [¶])	2% (1/42 [¶])	
> 72 hours from diagnosis	25% (14/55 [¶])	21% (9/42 [¶])	
No removal	9% (5/55 [¶])	10% (4/42 [¶])	
Follow-up			
Follow-up blood culture	74% (42/57) ^{††}	49% (21/43) ^{††}	0.011

[†] 26% (11/43) of patients died within the first three days after diagnosis of candidemia; one patient was diagnosed post-mortem

[‡] χ^2 -test was performed

[§] Central venous catheter

[¶] Number of patients with a CVC

^{††} Until proven negative on at least three different days

Tabelle 4. Therapie der Patienten mit Candidämie

Antifungal therapy, n (%)	
Amphotericin B	10 (10)
Amphotericin B liposomal	10 (10)
Triazoles	49 (49)
Fluconazole	44 (44)
Posaconazole	1 (1)
Voriconazole	8 (8)
Echinocandins	96 (96)
Anidulafungin	76 (76)
Caspofungin	23 (23)
Micafungin	9 (9)
Length of treatment in days, median (IQR[†])	15 (8 – 21)
Treatment sequence, n (%)	
Single therapy	45 (45)
Single therapy sequential	25 (25)
Single + combined therapy [‡]	28 (28)
Combined therapy	1 (1)
Combined antifungals, n (%)	
Amphotericin B + azoles	4 (4)
Amphotericin B + echinocandins	7 (7)
Amphotericin B + echinocandins + azoles	1 (1)
Azoles	2 (2)
Azoles + echinocandins	18 (18)
Echinocandins	5 (5)
Treatment strategies, n (%)	
Antifungal treatment	11 (11)
Antifungal treatment + CVC [§] removal	88 (88)

Data might be superadditive

[†] Interquartile range

[‡] Monotherapy + combined therapy (21;21%); monotherapy sequential + combined therapy (1;1%); monotherapy + combined therapy sequential (2;2%); monotherapy + combined therapy + monotherapy sequential (1;1%); monotherapy + monotherapy sequential + combined therapy sequential (1;1%); monotherapy + combined therapy + combined therapy sequential (2;2%)

[§] Central venous catheter

Tabelle 5. Häufigkeitsverteilung der detektierten *Candida* species und Echinocandin-Sensibilität

<i>Candida</i> species <i>n=113</i>	Anidulafungin		Caspofungin		Micafungin		Number of isolates resistant to echinocandins
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>C. albicans</i> (<i>n</i> =64, 57%)	0.01	0.02	0.13	0.13	-	-	/
<i>C. glabrata</i> (<i>n</i> =19, 17%)	0.05	0.06	0.13	0.38	-	-	/
<i>C. tropicalis</i> (<i>n</i> =10, 9%)	0.03	1.52	-	-	-	-	(<i>n</i> =1/10, 10%) [†]
<i>C. parapsilosis</i> (<i>n</i> =10, 9%)	10	64	0.5	1	-	-	(<i>n</i> =5/10, 50%) [†]
<i>C. lusitaniae</i> (<i>n</i> =3, 3%)	0.06	0.13	0.13	0.13	-	-	/
<i>C. krusei</i> (<i>n</i> =3, 3%)	0.06	0.06	0.13	0.13	-	-	/
<i>C. dubliniensis</i> (<i>n</i> =2, 2%)	0.02	0.02	-	-	0.01	0.01	/
<i>C. orthopsilosis</i> (<i>n</i> =1, 1%)	-	-	0.13	0.13	-	-	/
<i>C. norvegensis</i> (<i>n</i> =1, 1%)	0.02	0.02	-	-	-	-	/
Minimum inhibitory concentration (mg/l)							
Breakpoints according to the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)							
[†] Resistant to anidulafungin							

Tabelle 6. Letalität nach *Candida* species

Single Infections (n=87)			
<i>Candida</i> species	All patients (n)	Survivors n (%)	Non-Survivors n (%)
<i>C. albicans</i>	54	30 (56)	24 (44)
<i>C. glabrata</i>	12	8 (67)	4 (33)
<i>C. tropicalis</i>	8	5 (63)	3 (38)
<i>C. parapsilosis</i>	6	4 (67)	2 (33)
<i>C. lusitaniae</i>	2	2 (100)	-
<i>C. krusei</i>	2	1 (50)	1 (50)
<i>C. dubliniensis</i>	2	1 (50)	1 (50)
<i>C. orthopsilosis</i>	1	-	1 (100)
Total	87	51 (59)	36 (41)

† Candidemia by single species only

6.2.2 Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship

Tabelle 1. „*EQUAL Candida Score*“

Quality indicator	ESCMID/IDSA Guidance		Score	
	Strength of recommendation	Level of Evidence	Patients with CVC	Patients without CVC
Initial blood culture (40 mL)	Essential	n/a	3	3
Species identification	Essential	n/a	3	3
Susceptibility testing	Recommended	I/III	2	2
Echocardiography	B	II	1	1
Ophthalmoscopy	B	II/III	1	1
Echinocandin treatment	A	I	3	3
Step down to fluconazole depending on susceptibility result	B	II	2	2
Treatment for 14 days after first negative follow-up culture	A/B	II	2	2
CVC removal ≤ 24 hours from diagnosis > 24 ≤ 72 hours from diagnosis	A	II	3 2	n/a
Follow-up blood culture (at least one per day until negative)	B	III	2	2
Maximum score			22	19

Tabelle 2. Demographische Daten, Haupt- und Nebendiagnosen sowie erfolgte Maßnahmen des „EQUAL Candida Score“

	All N=55	Survivors N=30	Deceased N=25
Demographic			
Sex			
Female	52.7% (29)	60.0% (18)	44.0% (11)
Male	47.3% (26)	40.0% (12)	56.0% (14)
Age > 70 years	56.3% (31)	53.3% (16)	60.0% (15)
Time of hospitalization (days)	24.7 ± 28.2 (47/55)	29.3 ± 32.8 (27/30)	14.5 ± 3.6 (20/25)
ICU	35.2% (19/54)	34.5% (10/29)	36.0% (9)
Underlying disease			
Major surgery	27.3% (15)	30.0% (9)	24.0% (6)
Abdominal	11	8	3
Non-abdominal	4	1	3
Trauma	5.5% (3)	6.7% (2)	4.0% (1)
Hematology/Oncology	41.8% (23)	36.7% (11)	48.0% (12)
Solid organ transplantation	1.8% (1)	3.3% (1)	(0)
Immunosuppression due to other disorder	3.6% (2)	3.3% (1)	4.0% (1)
Alcoholism / alcohol use disorder	5.5% (3)	6.7% (2)	4.0% (1)
Chronic cardiovascular disease	38.2% (21)	33.3% (10)	44.0% (11)
Chronic pulmonary disease	12.7% (7)	10.0% (3)	16.0% (4)
Chronic renal disease	9.1% (5)	3.3% (1)	16.0% (4)
Chronic liver disease	1.8% (1)	3.3% (1)	(0)
Diabetes mellitus	25.5% (14)	30.0% (9)	20.0% (5)
No risk factor identified	5.5% (3)	3.3% (1)	8.0% (2)
CVC information			
Patients with CVC	80.0% (40/50)	79.3% (23/29)	81.0% (17/21)
Removal after diagnosis	42.5% (17/40)	47.8% (11/23)	35.3% (6/17)
Diagnostic procedure			
Echocardiography	33.4% (18/54)	40.0% (12)	24.0% (6)
Ophthalmoscopy	1.9% (1/54)	3.3% (1)	(0)
Susceptibility testing	100% (55/55)	100% (30)	100% (25)
Follow-Up blood cultures	3.6% (2/55)	6.7% (2)	(0)

Tabelle 3. Häufigkeitsverteilung der detektierten *Candida* species sowie Therapie der Candi-dämie

Pathogen	Frequency n (%)	Duration of treatment (days)	Drug	Patient number
<i>C. albicans</i>	39 (70.9)	14.0 (0/35)	Monotherapy with	
			Fluconazole	21
			Voriconazole	2
			Caspofungin	1
			Combination treatment with echinocandin	1
			w/o echinocandin	4
<i>C. glabrata</i>	10 (18.2)	13.0 (1/24)	Monotherapy with	
			Fluconazole	2
			Voriconazole	2
			Caspofungin	2
			Amphotericin B	1
			Combination treatment with echinocandin	1
<i>C. parapsilosis</i>	1 (1.8)	8 (8/8)	Combination treatment w/o echinocandin	1
			Monotherapy with	
<i>C. krusei</i>	1 (1.8)	9 (9/9)	Fluconazole	1
			Combination treatment with echinocandin	1
All <i>Candida</i> spp.	55 (100)	13.3 (0/35)	Monotherapy with	
			Fluconazole	24
			Voriconazole	4
			Caspofungin	3
			Amphotericin B	1
			Combination treatment with echinocandin	2
			w/o echinocandin	5

7 Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins

- Publiziert in der wissenschaftlichen Fachzeitschrift *Mycoses* im Dezember 2020
- Posterpräsentation auf dem 2018 MSGERC Biennial Meeting in Big Sky, Montana, USA
 - Verleihung des 2018 Young Investigator Award 3rd place
- Posterpräsentation auf der ECCMID 2019 in Amsterdam, Niederlande
- Posterpräsentation auf dem 125. Internistenkongress der DGIM 2019 in Wiesbaden

Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship

- Publiziert im *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* im Juni 2018